

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Generación y validación de un modelo predictivo en
pacientes con insuficiencia cardiaca aplicable en servicios
de urgencias y centros de atención primaria**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

David Campillo Recio

DIRECTORES

Isabel Portero Sánchez
Raquel Torres Gárate
Luis Rodolfo Collado Yurrita

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



GENERACION Y VALIDACION DE UN MODELO PREDICTIVO EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDIACA APLICABLE EN SERVICIOS DE URGENCIAS
Y CENTROS DE ATENCION PRIMARIA

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por:

David Campillo Recio

Directores de tesis:

Isabel Portero Sánchez

Raquel Torres Gárate

Luis Rodolfo Collado Yurrita

Madrid 2017

AGRADECIMIENTOS

A las **Dras. Isabel Portero, Raquel Torres y al Dr. Luis Collado** por sus sabios consejos en este largo pero productivo proyecto como tutores de tesis.

Al **Dr. Alfonso Martín y la Dra. Eva de las Nieves** por poner en manos de un residente recién llegado un trabajo de 5 años, fruto del cual surge todo esto.

A todos y cada uno de los compañeros y **amigos del Hospital Severo Ochoa de Leganés**, por la confianza depositada en mí cuando apenas sabía coger un fonendo. Por su apoyo constante, sus ánimos en los momentos complicados y por todos y cada uno de esos pequeños momentos que tanto me han hecho disfrutar durante mi formación como residente.

A **Sergio, Marina y la pequeña Ainara**, por ser fruto de mi admiración y un ejemplo a seguir en tantos sentidos.

A mis padres, **Rafael y Pilar**, por su eterno sacrificio durante tantos años para que cosas como estas sean posibles.

A mi mujer **María**, por su confianza ciega, su eterna paciencia y por creer en mí más que yo mismo y al pequeño **Lucas**, por ser, sin saberlo, parte de la inspiración que me ha traído hasta aquí.

Gracias a todos

INDICE

1. RESUMEN	17
2. INTRODUCCION	25
2.1. DEFINICION.....	27
2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	27
2.2.1. Prevalencia.....	27
2.2.2. Incidencia	29
2.2.3. Cambio epidemiológico	30
2.3. ETIOLOGIA Y FACTORES DESENCADENANTES.....	31
2.3.1. Factores de riesgo	31
2.3.2. Etiología y factores desencadenantes.....	33
2.3.3. Factores precipitantes.....	33
2.5. CLASIFICACION.....	35
2.5.1. Insuficiencia cardiaca sistólica	35
2.5.2. Insuficiencia cardiaca diastólica	36
2.6. DIAGNOSTICO	38
2.6.1. Síntomas y signos.....	38
2.6.2. Pruebas complementarias y su implicación en el diagnóstico.....	39
2.6.2.1. Ecocardiograma.....	41
2.6.2.3. Otras técnicas de imagen	43
2.6.3. Biomarcadores en la IC.....	45
2.6.3.2. Péptidos natriuréticos.....	46
2.6.3.3. Nuevos biomarcadores en IC.....	49
2.6.4. Diagnóstico de la IC	52
2.7. VALORACION FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON IC.	53
2.8. PRONOSTICO.....	57
2.8.1. Generalidades	57
2.8.2. Factores pronóstico.....	57

2.8.3.	Escalas pronósticas disponibles.....	60
3.	HIPOTESIS. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.	65
3.1.	IMPORTANCIA DE LOS SERVICIOS DE URGENCIAS EN EL NUEVO MODELO INTEGRAL	67
3.2.	LA NECESIDAD DE NUEVAS ESCALAS PRONOSTICAS	67
3.2.1.	Limitaciones de un modelo predictivo universal: ¿es viable?	68
3.3.	HIPOTESIS.....	70
4.	MATERIAL Y METODOS.....	71
4.1.	FASE 1: IDENTIFICACION Y GENERACION DE UN MODELO PREDICTIVO.....	73
4.1.1.	Objetivos	73
4.1.2.	Metodología.....	73
4.2.	FASE 2: VALIDACION EN UNA COHORTE MULTICENTRICA DEL MODELO PREDICTIVO OBTENIDO EN LA FASE 1.....	80
4.2.1.	Objetivos	80
4.2.2.	Metodología.....	80
5.	RESULTADOS	87
5.1.	FASE 1: IDENTIFICACION DE FACTORES PRONOSTICOS Y GENERACION DE UN MODELO PREDICTIVO	89
5.1.1.	Mortalidad: estudio de las variables por subgrupos de mortalidad.	91
5.1.2.	Generación de un modelo predictivo	98
5.2.	FASE 2: VALIDACION EN UNA COHORTE MULTICENTRICA DEL MODELO PREDICTIVO OBTENIDO EN LA FASE 1.....	99
5.2.1.	Análisis descriptivo de la cohorte nacional: mortalidad, edad y sexo.....	99
5.2.2.	Diferencias epidemiológicas entre los pacientes incluidos en la cohorte local (FASE I) y la cohorte nacional (FASE II).	101

5.2.3.	Dependencia entre mortalidad al año y variables de estudio: generación de un modelo predictivo en la cohorte nacional.	103
5.2.4.	Regresión logística en la cohorte nacional.	106
5.2.5.	Validación en la cohorte nacional del modelo obtenido en la fase I.	108
6.	DISCUSION	111
6.1.	CORRELACION ENTRE LOS DATOS EPIDEMIOLOGICOS OBTENIDOS EN LA COHORTE LOCAL CON LOS DATOS PUBLICADOS HASTA EL MOMENTO.	113
6.1.1.	Epidemiología, antecedentes personales y situación funcional.	113
6.1.2.	Presentación clínica y pruebas complementarias	117
6.1.3.	Desencadenante del episodio de IC	118
6.1.4.	Mortalidad y variables pronósticas	118
6.1.5.	Diferencias poblacionales entre la cohorte de generación del modelo predictivo y la cohorte de validación	120
6.1.6.	Importancia del pro-BNP y los niveles de troponina.	123
6.1.7.	Generación de un modelo predictivo	124
6.1.8.	Validación de modelo predictivo en la segunda cohorte.	127
6.1.9.	¿Es viable un modelo predictivo?	129
6.1.10.	Utilidad de nuestro modelo predictivo: identificación de pacientes de bajo riesgo subsidiarios de manejo ambulatorio.	129
7.	LIMITACIONES.....	133
8.	CONCLUSIONES	137
9.	ANEXOS.....	141
10.	BIBLIOGRAFIA	149

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia cardiaca en función la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	33
Tabla 2. Factores desencadenantes de IC.	34
Tabla 3. Signos y síntomas de IC.	38
Tabla 4. Clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)	54
Tabla 5. Porcentaje hombres/mujeres por grupo de defunción.	93
Tabla 6. Variables continuas por subgrupos de defunción.	96
Tabla 7. Regresión lineal entre grupo de defunción y las variables continuas.....	97
Tabla 8. Resumen de las variables incluídas en el modelo predictivo.	97
Tabla 9. Relación de dependencia entre las variables edad y sexo con la mortalidad al año.	103
Tabla 10. Relación entre los antecedentes personales y la variable mortalidad al año.	104
Tabla 11. Relación del grado funcional de la NYHA con la mortalidad al año.....	104
Tabla 12. Medias de variables continuas en los pacientes fallecidos en el primer año.	105

ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Prevalencia de IC por edad y sexo en EEUU.	28
Ilustración 2. Incidencia de IC por sexo y raza	29
Ilustración 3. Incidencia por edad 1997-2007	30
Ilustración 4. Diferencias entre la IC sistólica y diastólica	37
Ilustración 5. Uso de la radiografía en IC.....	40
Ilustración 6. Indicaciones propuestas para la RMC en pacientes con insuficiencia cardiaca.....	43
Ilustración 7. Efectos fisiológicos de los péptidos natriuréticos	46
Ilustración 8. Número de publicaciones en relación con biomarcadores en insuficiencia cardiaca en pubmed con respecto a las publicaciones totales	49
Ilustración 9. Pruebas complementarias a considerar en pacientes con IC y su nivel de evidencia.....	52
Ilustración 10. Escala de Goldman.....	55
Ilustración 11. Grados de angina según la Canadian Cardiovascular Society.....	56
Ilustración 12. Seattle Heart Failure Model.....	61
Ilustración 13. Modelo predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados.....	62
Ilustración 14. Modelo predictivo del estudio HF-ACTION	63
Ilustración 15. Perfiles clínicos en pacientes con IC	69
Ilustración 16. Grado funcional de la NYHA en la cohorte local	89
Ilustración 17. Pacientes con desencadenante de IC conocido.....	91
Ilustración 18. Histograma por grupos de defunción.	92
Ilustración 19- Boxplot Edad/Grupo de defunción.....	92
Ilustración 20. Porcentaje de las variables binarias por grupos de defunción.....	93
Ilustración 21. Porcentaje de edad en la cohorte nacional.....	100

Ilustración 22. Grado funcional de la NYHA en la cohorte nacional.....	100
Ilustración 23. Histograma de probabilidad pronosticada	107

ABREVIATURAS

IC: INSUFICIENCIA CARDIACA

ICA: INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

HTA: HIPERTENSION ARTERIAL

CI: CARDIOPATIA ISQUEMICA

DM: DIABETES MELLITUS

DSVI: DISFUNCION SISTOLICA DE VENTRICULO IZQUIERDO

DPN: DISNEA PAROXISTICA NOCTURNA

ECG: ELECTROCARDIOGRAMA

EPOC: ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

FA: FIBRILACION AURICULAR

FEVI: FRACCION DE EYECCION DE VENTRICULO IZQUIERDO

IMC: INDICE DE MASA CORPORAL

IRC: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

NYHA: NEW YORK HEART ASSOCIATION

PN: PEPTIDOS NATRIURETICOS

RAA: RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

SCA: SINDROME CORONARIO AGUDO

SNS: SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO

SHU: SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIAS

TAD: TENSIÓN ARTERIAL DIASTOLICA

TAS: TENSION ARTERIAL SISTOLICA

1.RESUMEN

Introducción: la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca sigue siendo muy elevada a pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años encaminados a mejorar su manejo y su pronóstico. Esto puede explicarse en parte por el cambio poblacional (con pacientes de mayor edad y mayor número de comorbilidades) y por las dificultades para identificar pacientes de alto riesgo. Debido a todo lo expuesto previamente nos encontramos ante un nuevo escenario, con pacientes de mayor edad y pluripatológicos, condicionando el pronóstico de estos pacientes y requiriendo un manejo multidisciplinar de los mismos. Por ello son necesarias nuevas herramientas de ayuda en el manejo de estos pacientes, que nos permitan identificar pacientes de alto riesgo, así como pacientes subsidiarios de manejo ambulatorio. Uno de los principales problemas de las herramientas pronósticas elaboradas hasta ahora es que requieren variables complejas y de difícil acceso en centros de atención primaria y servicios de urgencias. Esto es importante, ya que dichos servicios son el principal filtro de este tipo de pacientes y donde se realiza la toma inicial de decisiones. El objetivo de este estudio es describir el patrón de mortalidad de los pacientes con IC, describir las variables asociadas con la mortalidad al año y establecer un modelo pronóstico de fácil acceso y aplicación universal en función de dichas variables.

Material y métodos: el estudio se dividió en dos fases. En una primera fase, o fase de generación del modelo predictivo, se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de IC atendidos en un servicio de urgencias, siendo la IC el motivo de atención. Se recogieron variables epidemiológicas, antecedentes personales, comorbilidades y tratamiento aplicado y se realizó un seguimiento al año y a los 5 años. Posteriormente se describió el patrón de mortalidad, se identificaron las variables asociadas con la mortalidad al año y a los 5 años, y se elaboró

un modelo predictivo multivariable en función de dichas variables. Posteriormente en una segunda fase o fase de validación del modelo predictivo, se validó dicho modelo en una cohorte externa de 3403 pacientes. Se compararon las variables epidemiológicas entre ambas cohortes, se identificaron factores pronósticos no identificados durante la fase I y se aplicó dicho modelo predictivo en esta segunda cohorte.

Resultados: se incluyeron un total 144 pacientes en la primera fase de estudio. Un 50 % de los pacientes falleció durante los 5 años de seguimiento con un 25 % de fallecidos en el primer año. Las variables asociadas con la mortalidad al año fueron la edad, el sexo, los niveles de creatinina, la TAD o el antecedente de HTA ($p<0,05$). Se estableció la relación de dependencia entre las variables descritas y la variable mortalidad y se generó un modelo predictivo con dichas variables. Los resultados mostraron que dicho modelo era un buen predictor de supervivencia al año en pacientes con IC siendo peor predictor de mortalidad. Posteriormente se validó dicho modelo predictivo en una cohorte externa de 3403 pacientes. A pesar de objetivarse diferencias epidemiológicas importantes entre ambas cohortes, incluso en algunas de las variables incluidas en el modelo predictivo, se obtuvieron resultados equiparables en cuanto a la capacidad predictiva de supervivencia al año de nuestro modelo.

Conclusión: hemos obtenido una mortalidad del 50% a los 5 años con un 25% de pacientes fallecidos durante el primer año, evidenciando una vez más las dificultades para reducir la mortalidad en los pacientes con IC. Esto es debido al nuevo escenario en el que nos encontramos, con pacientes de mayor edad y mayor número de comorbilidades. El objetivo para reducir dicha mortalidad radica en el manejo multidisciplinar de este tipo de pacientes dentro de un modelo integral, así como el desarrollo de herramientas que

ayuden en el manejo inicial de estos pacientes con idea de identificar pacientes de alto riesgo y optimizar su tratamiento. Los modelos predictivos desarrollados hasta ahora son modelos complejos, que requieren variables no disponibles en muchas ocasiones en los servicios de urgencias y centros de atención primaria. Hemos obtenido un modelo predictivo de fácil acceso, aplicación universal y validado en una cohorte externa, siendo un buen predictor de supervivencia al año en pacientes con IC. Dicho modelo podría ayudar en la toma de decisiones en centros de atención primera y servicios de urgencias con las implicaciones pronósticas que eso conllevaría.

Introduction: heart failure (HF) mortality remains very high despite the efforts in recent years to improve their management and prognosis. This can be explained in part by the population change (with older patients and greater number of comorbidities) and the difficulties in identifying high risk patients. For that reason, we are faced with a new scenario, with older patients and with greater comorbidities), conditioning the prognosis of these patients and requiring a multidisciplinary management of them. Therefore, new tools are needed to manage these patients, which allow us to identify high risk patients, as well as subsidiary outpatient management patients. One of the main problems with the prognostic tools developed so far is that they require complex and its access is difficult in primary care centers and emergency departments. This is important, since these services are the main filter of this type of patients and where the initial decisions are taken. The objective of this study is to describe the mortality pattern of patients with HF, to describe the associated variables with mortality per year and to establish a predictive model of easy access and universal application based on these variables.

Material and methods: the study was divided into two phases. In the first phase or generation of the predictive model phase, a retrospective study was carried out in which all patients with a diagnosis of HF attended at an emergency service were included, being the heart failure admission reason. Epidemiological variables, medical record, comorbidities and treatment were collected and one year and five year follow up was carried out. The mortality pattern was then described, the variables associated with one year and five years mortality were identified, and a multivariate predictive model was developed based on these variables. Subsequently, in a second phase or validation phase of the predictive model, this predictive model was validated in an external cohort of 3403 patients. The epidemiological variables were compared between the two cohorts, phase I unidentified prognostic factors were identified during phase II and the predictive model was applied in this second cohort.

Results: A total of 144 patients were included in the first phase of the study. Fifty percent of the patients died during the 5-year follow-up with 25% of deaths in the first year. The variables associated with mortality at one year were age, sex, creatinine levels, diastolic blood pressure or history of hypertension ($p < 0.05$). The relationship between the variables described and the mortality variable was established and a predictive model was generated with these variables. The results showed that this model was a good one year survival predictor model in patients with HF being worse predictor of mortality. Later, this predictive model was validated in an external cohort. Despite the significant epidemiological differences between both cohorts, even in some of the variables included in the predictive model, we obtained similar results in terms of one year survival predictive capacity.

Conclusion: we obtained a five year mortality of 50% with 25% of patients died during the first year of follow-up, again showing the difficulties to reduce mortality in patients with HF. This is due to the new scenario in which we are, with patients of greater age and greater number of comorbidities. The objective to reduce this mortality lies in the multidisciplinary management of this type of patients within an integral model, as well as the development of tools that help us in the initial management of these patients with the idea of identifying high risk patients and optimizing their treatment. The predictive models developed so far are complex models, which require variables not often available in emergency services and primary care centers. We have obtained a predictive model of easy access, universal application and validated in an external cohort, being a good predictor of one year survival in patients with HF. This model could help us in the decision making in Primary Care Centers and Emergency Services with the foreseeable implications that this would entail.

2.INTRODUCCION

2.1. DEFINICION

La insuficiencia cardiaca (IC), según las últimas guías de la American Society of Cardiology y de la European Society of Cardiology, se define como un síndrome clínico en el que los pacientes presentan una serie de síntomas (como disnea o fatiga) y signos (crepitantes pulmonares, aumento de la presión venosa central, ...) secundarios a una alteración funcional y/o estructural del corazón (2) provocando una reducción del gasto cardiaco y/o un aumento de presiones de llenado en reposo o durante el ejercicio (3).

Dicha alteración supone un fracaso en la oxigenación de los tejidos, con incapacidad para suplir a las demandas tisulares, a pesar de mantener unas presiones de llenado ventricular normales o sólo a expensas de presiones de llenado aumentadas (4).

Como resultado de dicho proceso los pacientes pueden presentar síntomas y signos típicos muchos de ellos consecuencia de la retención hidrosalina secundaria a dicha alteración anatómica y funcional.

2.2. EPIDEMIOLOGIA

La insuficiencia cardíaca es un problema cuya magnitud no es del todo conocida. Los datos respecto a su incidencia, prevalencia y pronóstico son insuficientes, en parte, por las diferencias metodológicas entre los diferentes estudios.

2.2.1. Prevalencia

La prevalencia cuantifica la proporción de sujetos de una población que padecen una enfermedad en un momento o periodo determinado (5). En términos generales, la prevalencia de la insuficiencia cardiaca a nivel mundial se estima en 23 millones de personas (6). En los Estados Unidos dicha prevalencia está en torno a los 5,8 millones, lo que supone una prevalencia entre el 2-3% de la población de dicho país (7). De hecho, ya en el año 2006 los datos obtenidos del National Health and Nutrition Examination Survey situaban dicha prevalencia en el 2,6 % (8).

En España, la dificultad de la estimación de la prevalencia de la IC radica principalmente en la heterogeneidad entre los estudios. En términos generales se han objetivado cifras superiores con respecto a otros países, aunque esta diferencia podrían explicarse por las diferencias metodológicas (5). Los estudios PRICE y EPISERVE, publicados en 1999 y 2008, sitúan la prevalencia de la IC en España en el 6,8% y 4,7% respectivamente (9)(10),

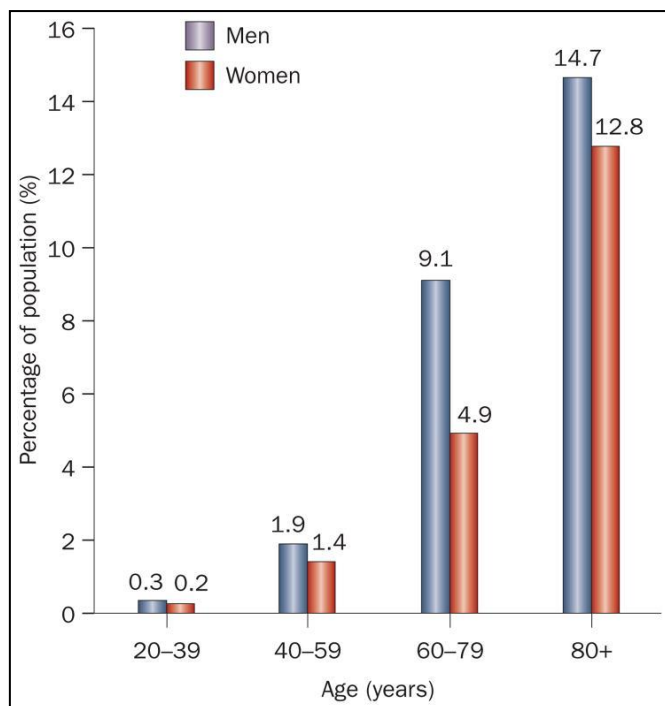


Ilustración 1. Prevalencia de IC por edad y sexo en EEUU. Tomado de National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. Lloyd-Jones, D. *et al.* Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 121, e46–e215 (2010).

objetivándose datos similares en estudios posteriores. Las diferencias entre ambos estudios podrían explicarse por las limitaciones objetivadas en el estudio PRICE, basadas fundamentalmente en el sesgo de selección y la pérdida de un 34% de los sujetos seleccionados(5). Está prevalencia aumenta con la edad (8), duplicándose por cada década de vida, con cifras en torno al 0,7% entre los 45-54 años frente a un 8,4% en mayores de 75 años (11). Dicha prevalencia alcanza cifras en torno al 10 % para

mayores de 85 años en algunas series (12). En un estudio realizado en Rotterdam, con una población mayor de 55 años se describió una prevalencia del 1% entre los 55-65 años, del 4% a los 65-74, del 9,7% a los 75-84 y del 17,4% en lo mayores de 85 años (9).

En resumen, los datos de prevalencia en IC son muy variables según las series. Sin embargo, en términos generales, podría decirse que la prevalencia estimada a nivel mundial varía entre un 2-7% de la población, aumentando con la edad y duplicándose por cada década, llegando a cifras entre el 10-17% para mayores de 85 años.

2.2.2. Incidencia

La incidencia de una enfermedad se define como el número de casos nuevos de una enfermedad que aparecen en una población durante un periodo de tiempo determinado (5). En EEUU esta incidencia ronda 2-5 casos por cada 1000 personas/año siendo, al igual que la prevalencia, mayor en hombres que en mujeres (7). De hecho, en el Framingham Heart

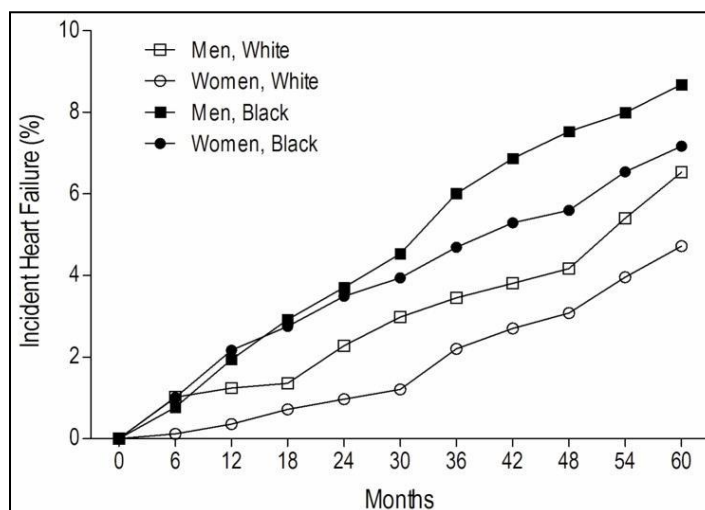


Ilustración 2. Incidencia de IC por sexo y raza. Tomado de Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Kritchevsky SB, Psaty BM, Smith NL, Newman AB, et al. Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. Arch Intern Med. 2009 Apr 13;169(7):708–15.

Study (1993) la incidencia total en mayores de 45 años era de 4,7 por 1000 personas/año siendo en hombres de un 5,64 frente a un 3,27 por cada 1000 personas/año en mujeres.

Sin embargo, en este sentido, se está observando un aumento de la incidencia en mujeres con respecto a los hombres con cifras que rondan el 60 % en algunas series (13).

También se han encontrado diferencias en algunos estudios en relación con la raza, objetivándose en menores de 50 años una mayor incidencia de IC en personas de raza negra con cifras entre el 1,1% y el 0,9% (14). En parte, la explicación de dicho hallazgo es la aparición precoz de factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad y la hipertensión (15).

Al igual que la prevalencia, la incidencia aumenta con la edad llegando a 8,4 casos por cada 1000 personas/año para mayores de 65 años (16), alcanzando una incidencia estimada en otras series de 10 casos por cada 1000 personas /año en dicho rango de edad (17).

En España disponemos de un estudio de realizado en Cádiz entre los años 2000-2007 (18) donde la incidencia encontrada fue de 2,9 casos por 1.000 personas/año en el año 2000 frente a 3,9 por 1.000 personas/año en 2007, objetivándose por tanto cifras similares a las obtenidas en el estudio Framingham (5).

2.2.3. Cambio epidemiológico

A pesar de que la prevalencia parece haber aumentado de forma considerable, la incidencia no sólo no ha aumentado sino que parece haber disminuido en algunas series publicadas (7)(19). Así, por ejemplo, en el Framingham Heart Study la incidencia ajustada en 1999 con respecto a 1950 se había mantenido estable (16) mientras que en otros

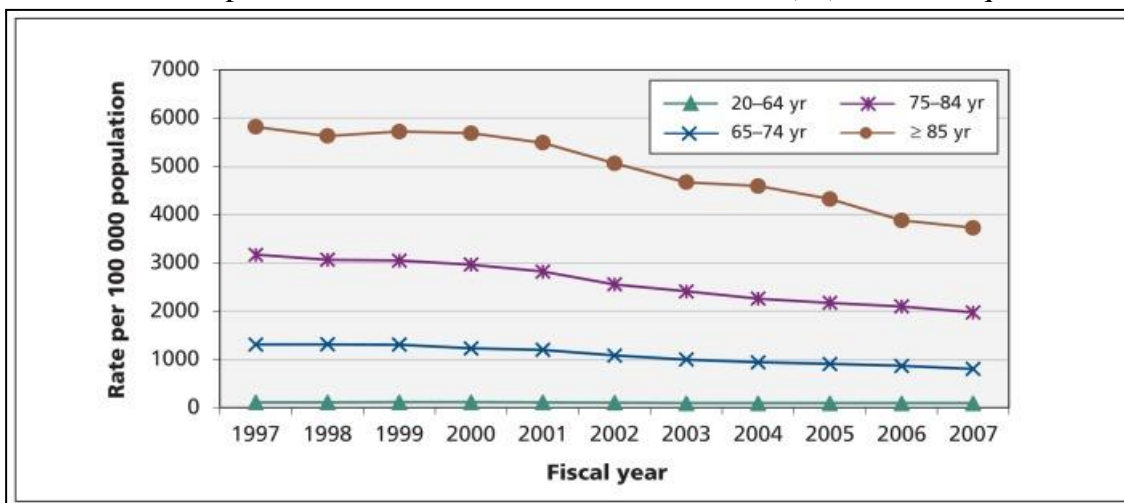


Ilustración 3. Incidencia por edad 1997-2007. Tomado de Yeung DF, Boom NK, Guo H, Lee DS, Schultz SE, Tu JV. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007. Can Med Assoc J. 2012 Aug 20;184(14):E765-E773.

estudios como el realizado en Escocia por Juhnd et al entre 1986 y 2003, dicha incidencia parecía haber disminuido a partir de 1994 (20).

Sin embargo, la importancia creciente de la IC radica no en el aumento de la incidencia sino en el aumento de su prevalencia en las últimas décadas. El aumento de la esperanza de vida junto con el hecho de que la IC es un síndrome cuya prevalencia aumenta con la edad hace de esta enfermedad un problema creciente a nivel mundial, objetivándose un aumento de prevalencia de 90 a 121 casos por cada 1000 habitantes de 1994 a 2003 (7). Tal es así que las previsiones para el año 2030 hablan de prevalencias en torno al 25% (21). La consecuencia de todo lo expuesto anteriormente en términos de prevalencia y cambio epidemiológico es un nuevo marco de actuación, con una población más envejecida, con mayor comorbilidad y encontrando estadios funcionales avanzados no conocidos o poco frecuentes hasta ahora. Esto se puso de manifiesto en un estudio realizado en población anciana en EEUU en pacientes beneficiarios del US Medicare hospitalizados por IC, en el que el 61 % presentaba hipertensión arterial (HTA), el 56% enfermedad coronaria, el 38% diabetes mellitus (DM), el 33% enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el 30% fibrilación auricular (FA) (22)(23). Por lo tanto, nos encontramos con un nuevo

perfil de paciente, con mayor comorbilidad asociada a la IC y por lo tanto de difícil manejo.

2.3. ETIOLOGIA Y FACTORES DESENCADENANTES.

2.3.1. Factores de riesgo

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de IC. Es una enfermedad más prevalente en hombres, en personas de raza negra y dicha prevalencia aumenta con la edad. Pero junto al sexo, la edad y la raza existen otros factores de riesgo, entre los cuales destacan:

-Cardiopatía isquémica (CI): parece ser el factor de riesgo más importante para desarrollar IC (22). Un tercio de los pacientes desarrollará IC a los 7-8 años de padecer un infarto de miocardio (24). De hecho en el registro OPTIMIZE-HF la cardiopatía isquémica fue el factor desencadenante de hospitalización en el 15 % de los pacientes con IC (25). Teniendo en cuenta que la cardiopatía isquémica es el principal factor de riesgo, es razonable pensar que los factores de riesgo cardiovascular serán importantes factores asociados al desarrollo de IC.

-Hipertensión arterial: a pesar de que la asociación de HTA con IC parece ser menor que en el caso de la cardiopatía isquémica, su frecuencia en pacientes con IC es mayor debido a su alta prevalencia (22). Incluso en algunos estudios es el principal factor de riesgo seguido muy de cerca por la CI (26).

En una cohorte prospectiva de personas aparentemente sanas se identificó la HTA como factor de riesgo independiente para el desarrollo de IC. De un total de 20900 hombres sacados del Physician's Health Study I (1982-2008), 1200 desarrollaron IC. El riesgo era mayor para personas con HTA y menor para aquellas con estilos de vida saludables (normopeso, no fumadores, ejercicio regular) (27).

-Diabetes mellitus (DM): la diabetes multiplica el riesgo de desarrollar IC tanto en hombres como en mujeres (22). Los estudios HERS (Heart and Strogen/progestin Replacement Study) y HERS II, realizados en mujeres postmenopáusicas, mostraron que las mujeres con DM y un elevado índice de masa corporal (IMC) o insuficiencia renal tenía un mayor riesgo de desarrollar IC con una incidencia anual del 7% y el 3 % respectivamente frente al 0,4% en mujeres sin DM ni otros factores de riesgo asociados.

La incidencia anual en mujeres con DM y tres o más factores de riesgo se elevaba al 8,4 % (22)(28).

-Dislipemia: es un factor de riesgo cardiovascular ampliamente conocido. El aumento del colesterol total no está asociado con un aumento del riesgo de desarrollar IC (29). Sin embargo, el aumento del cociente colesterol total/HDL colesterol si aumenta el riesgo de forma considerable (30). Por otro lado existe evidencia de una reducción importante del riesgo con la reducción de los niveles de LDL así como con el tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad arterial coronaria (31).

-La insuficiencia renal también supone un aumento del riesgo, así como de la mortalidad incluso en estadios precoces. En el Physicians Health Study (32) la insuficiencia renal temprana medida por los niveles de cistatina C aumentaba el odds o razón de incidencia de IC en un 80 %, aunque dicho efecto era menor cuando se ajustaba a la tensión arterial.

-Existen otros factores de riesgo menores descritos en la literatura:

- El tabaco se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar IC (33). Incluso el abandono del hábito tabáquico supone una reducción de la mortalidad en torno al 30%, objetivándose dicho beneficio a los 2 años del cese del hábito (34).
- También se ha relacionado con la IC la obesidad, aunque con resultados controvertidos. El riesgo de desarrollar IC en pacientes con IMC>30 se duplica (35), sin embargo, para pacientes con IC establecida la obesidad es un factor de buen pronóstico disminuyendo la mortalidad en un 19% (36). Estos resultados, podrían explicarse en parte por la edad temprana de aparición de IC en pacientes con obesidad o el aumento del catabolismo en pacientes con IC (37).
- Otros factores que se han asociado en estudios previos con el desarrollo de IC han sido un bajo nivel socioeconómico, biomarcadores como la troponina T ultrasensible o el péptido natriurético, alteraciones morfológicas como la hipertrofia ventricular izquierda, mutaciones o polimorfismos genéticos, marcadores inflamatorios como IL-6, TNF o la PCR (proteína C reactiva), recuento leucocitario, albuminuria, e incluso la HbA1c en paciente no diabéticos o una disminución del riesgo en pacientes con niveles en sangre mayores de omega 3 (38)(39)(40)(41).

2.3.2. Etiología y factores desencadenantes

CLASIFICACIÓN INSUFICIENCIA CARDIACA (42)	
IC con fracción de eyección deprimida o sistólica (<40%)	
1. Enfermedad arterial coronaria	4. Miocardiopatía dilatada no isquémica
2. Sobrecarga crónica de presión	a) Alteración genética o familiar
a) Hipertensión	b) Enfermedad infiltrativa
b) Enfermedad valvular obstructiva	c) Tóxica o farmacológica
3. Sobrecarga crónica de volumen	d) Alteraciones metabólicas
a) Enfermedad valvular con regurgitación	e) Infecciones virales
b) Shunt intracardiaco izquierda-derecha	f) Enfermedad de Chagas
c) Shunt extracardiaco	5. Bradi/taquiarritmias
IC con fracción de eyección conservada o diastólica	
1. Hipertrofia	3. Miocardiopatía restrictiva
a) Primaria (miocardiopatía hipertrófica)	a) Infiltrativa (amiloidosis, sarcoidosis)
b) Secundaria (hipertensiva)	b) Depósito (hemocromatosis)
2. Alteraciones endomiocárdicas	4. Fibrosis
Enfermedad cardiopulmonar	
1. Cor pulmonale	
2. Enfermedad vascular pulmonar	
Estados de aumento de demanda	
1. Alteraciones metabólicas	2. Requerimiento excesivos de flujo
a) Tirototoxicosis	a) Shunt arteriovenosos sistémicos
b) Nutricionales (beriberi)	b) Anemia

Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia cardiaca en función la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Tomado de Harrison's principles of internal medicine / editors, Anthony S. Fauci ... [et al.]. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.

La condición inicial que predispone a los pacientes a desarrollar IC es cualquier alteración funcional y/o estructural cardiaca. Aunque la etiología de la IC en pacientes con fracción de eyección (FE) conservada difiere de aquellos que presentan disfunción sistólica ventricular (DSV) existe cierta superposición de etiologías entre los dos grupos siendo, como ya se ha descrito antes, la enfermedad arterial coronaria la causa predominante (60-75% de los casos de IC), seguida de la hipertensión arterial (75%) (42), las valvulopatías y las arritmias cardíacas. En un estudio realizado en Finlandia con 501 pacientes entre 75–86 años de edad con IC (43) el 90% de los participantes tenían una o más de estas enfermedades (43).

2.3.3. Factores precipitantes

Hay que diferenciar la etiología de la insuficiencia cardiaca y los factores de riesgo que predisponen a esa alteración estructural y funcional previamente descrita, de los factores precipitantes de descompensación en pacientes ya diagnosticados de IC.

En relación a la descompensación de pacientes con IC, los factores precipitantes difieren según los estudios. En un estudio publicado en el año 2011 en pacientes mayores de 65 años en Córdoba (Argentina) (44) el factor precipitante más frecuente fue el incumplimiento dietético (52%) seguido del incumplimiento terapéutico (30%). Por otro lado, las infecciones, fundamentalmente respiratorias, fueron la causa del 29% de las descompensaciones, seguido de las arritmias cardíacas con un 25%, la cardiopatía isquémica con un 22%, la hipertensión mal controlada con un 15% y por último un grupo de causas misceláneas (18%) entre las que se encontraban el empeoramiento de la función renal, la anemia o causas iatrogénicas. Sin embargo las tres causas desencadenantes de descompensación más frecuentes objetivadas en los 48612 pacientes del estudio OPTIMIZE-HF (25) fueron en primer lugar las neumonías o los procesos respiratorios en un 15,3%, seguido de la isquemia en el 14,7% y las arritmias en un 13,5% de los pacientes. Otras causas objetivadas fueron la hipertensión arterial mal controlada, el empeoramiento de la función renal o la mala adherencia dietética y terapéutica.

Factor	No. of Patients	Adjusted Length of Stay Ratio	P Value	In-Hospital Mortality	
				Adjusted Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
Ischemia/acute coronary syndrome	7155	0.99	.22	1.20 (1.03-1.40)	.02
Arrhythmia	6552	1.04	<.001	0.85 (0.71-1.01)	.07
Nonadherence to diet	2504	0.96	.01	0.69 (0.48-1.00)	.05
Uncontrolled hypertension	5220	0.96	<.001	0.74 (0.55-0.99)	.04
Nonadherence to medications	4309	0.96	<.001	0.88 (0.67-1.17)	.39
Pneumonia/respiratory process	7426	1.08	<.001	1.60 (1.38-1.85)	<.001
Worsening renal function	3304	1.09	<.001	1.48 (1.23-1.79)	<.001
Other	6171	0.99	.23	1.15 (0.97-1.36)	.10

Tabla 2. Factores desencadenantes de IC. Tomado de Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med. 2008 Apr 28;168(8):847–54.

Por lo tanto, y a la vista de lo expuesto previamente, podemos afirmar que las causas más frecuentes de descompensación de IC son los procesos infecciosos, la cardiopatía isquémica, las arritmias cardíacas, el incumplimiento terapéutico y/o dietético, la hipertensión arterial mal controlada y el empeoramiento de la función renal con una frecuencia variable según los estudios.

2.5. CLASIFICACION

2.5.1. Insuficiencia cardiaca sistólica

En la IC con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) o fracción de eyección deprimida, tras un daño miocárdico se producen en los miocitos supervivientes y la matriz extracelular una serie de cambios maladaptativos que provocan un remodelado ventricular izquierdo patológico con una disfunción miocárdica como consecuencia (45). La mayoría de los pacientes permanecen inicialmente asintomáticos, y aunque no se conocen las razones exactas por las cuales algunos permanecen asintomáticos y otros no, la explicación podría basarse en una serie de cambios compensatorios. Estos cambios incluyen (42):

1. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y sistema nervioso adrenérgico con la consecuente retención hidrosalina.
2. El aumento de la contractilidad miocárdica.
3. Un aumento de la producción de agentes vasoactivos que compensan la vasoconstricción periférica como el BNP, ANP, prostaglandinas (PGE2, PGI2) y el óxido nítrico (NO).

Los resultados de estos sistemas de compensación son la activación de una serie de mecanismos biológicos, mecánicos y neurohormonales como la liberación de norepinefrina y angiotensina II, liberación de citoquinas inflamatorias (TNF) y otros péptidos y factores de crecimiento (42) que tiene como consecuencia el remodelado ventricular izquierdo. Este remodelado consistente en (42):

1. Hipertrofia de los miocitos y alteraciones en las propiedades de contractilidad de los mismos.
2. Pérdida progresiva de miocitos por apoptosis, necrosis y muerte celular autofágica.
3. Desensibilización B-adrenérgica.
4. Alteración de las vías metabólicas a nivel miocárdico.
5. Reorganización de la matriz extracelular consistente en la sustitución de matriz extracelular organizada, sobre la que asientan los miocitos, por matriz de colágeno intersticial que es incapaz de dar soporte a dichos miocitos.

Todo este remodelado ventricular puede provocar, de forma independiente, la progresión de la IC debido a dos mecanismos fundamentales (42):

1. Las cargas mecánicas que se generan en relación a los cambios en la geometría ventricular secundarios al remodelado:
 - a. por un lado, los cambios en la forma, de elipsoide a una morfología más esférica, generan una distribución asimétrica en el estrés de la pared ventricular provocando una asimetría de cargas.
 - b. por otro lado, se produce un adelgazamiento de la pared del ventrículo izquierdo, cuando este comienza a dilatarse por la sobrecarga, dando lugar a una disminución del volumen latido.
 - c. el aumento de la presión telediastólica por la sobrecarga genera una hipoperfusión subendocárdica con un empeoramiento de la función del VI, un aumento del estrés oxidativo y la expresión de genes como angiotensina II, TNF o endotelina. Esto provoca un empeoramiento del remodelado y activación de vías metabólicas estimulando la hipertrofia ventricular.
2. Cambios hemodinámicos. El cambio en la morfología con el aumento de la esfericidad genera una alteración en la posición de los músculos papilares y una disfunción valvular mitral secundaria con la consiguiente sobrecarga hemodinámica ventricular izquierda.

En conjunto, el resultado final es una disminución del volumen latido, una dilatación ventricular izquierda y una sobrecarga de volumen que contribuyen a la progresión de la IC.

2.5.2. Insuficiencia Cardíaca Diastólica

La American College of Cardiology y la American Heart Association definen la insuficiencia cardíaca diastólica como aquella con los síntomas y signos típicos de IC en pacientes con una fracción de eyección normal y sin alteraciones valvulares en el ecocardiograma (46). Sin embargo las guías europeas requieren para el diagnóstico objetivar una alteración de la relajación, del llenado, de la distensibilidad diastólica o rigidez diastólica (47).

A pesar de que comparte características con la insuficiencia cardiaca sistólica incluso en

Table 1. Characteristics of Diastolic Heart Failure as Compared with Those of Systolic Heart Failure.*

Characteristic	Diastolic Heart Failure	Systolic Heart Failure
Clinical features		
Symptoms (e.g., dyspnea)	Yes	Yes
Congestive state (e.g., edema)	Yes	Yes
Neurohormonal activation (e.g., brain natriuretic peptide)	Yes	Yes
Left ventricular structure and function		
Ejection fraction	Normal	Decreased
Left ventricular mass	Increased	Increased
Relative wall thickness†	Increased	Decreased
End diastolic volume	Normal	Increased
End diastolic pressure	Increased	Increased
Left atrial size	Increased	Increased
Exercise		
Exercise capacity	Decreased	Decreased
Cardiac output augmentation	Decreased	Decreased
End diastolic pressure	Increased	Increased

* The clinical features of diastolic heart failure are similar to those of systolic heart failure, but left ventricular structure and function are distinctly different.
 † The descriptor of left ventricular geometry is the relative wall thickness, defined as the ratio of left ventricular wall thickness to the radius of the left ventricular cavity.

Ilustración 4. Diferencias entre la IC sistólica vs diastólica. Tomado de Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure. N Engl J Med. 2004 Sep 9;351(11):1097–105.

lo referente a la etiología, existe importantes diferencias fisiopatológicas entre los dos grupos. La función diastólica viene determinada por las propiedades elásticas pasivas del ventrículo izquierdo y por un proceso de relajación activa (48). La alteración de la propiedades elásticas tanto activas como pasivas (por un aumento de la musculatura miocárdica, alteraciones en la matriz de colágeno o una rigidez del ventrículo de

cualquier etiología) provoca una desviación de la curva presión-volumen, una disminución en la elasticidad y con el tiempo una alteración en el llenado ventricular y un aumento de la presión diastólica (49). El resultado es una capacidad limitada en el llenado ventricular a pesar de presiones auriculares normales lo que se traduce en una disminución del volumen latido y una baja tolerancia al ejercicio a pesar de una fracción de eyección conservada (50)(51). Esta baja tolerancia al ejercicio se debe a dos motivos: en primer lugar, el aumento de la presión diastólica ventricular izquierda que en la vena pulmonar origina una disminución de la elasticidad pulmonar (complianza). Esto origina un aumento del trabajo respiratorio y la disnea como síntoma principal (51). Por otro lado el inadecuado volumen latido se traduce en una fatiga muscular en las piernas y musculatura accesoria respiratoria (48).

En resumen, la insuficiencia cardiaca diastólica se define como aquella con síntomas y signos típicos de IC en pacientes con una fracción de eyección conservada, con sin alteración de la relajación en función de las guías que se traduce en una alteración del volumen latido y la baja tolerancia secundaria al ejercicio.

2.6. DIAGNOSTICO

2.6.1. Síntomas y signos

El diagnóstico inicial de la insuficiencia cardíaca es un diagnóstico clínico, basado en síntomas y signos derivados fundamentalmente de la retención hidrosalina y la intolerancia al ejercicio. Los síntomas cardinales son la disnea, la ortopnea y la fatiga (42). A continuación, se muestra una tabla con los signos y síntomas relacionados con la IC:

SÍNTOMAS	SIGNOS
TÍPICOS	MAS ESPECÍFICOS
Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Intolerancia al ejercicio	Aumento de la presión venosa yugular Reflujo hepatoyugular Ritmo de galope Desplazamiento del impulso apical
OTROS SÍNTOMAS	MENOS ESPECÍFICOS
Tos nocturna Sibilancias Ganancia de peso Sensación congestiva Pérdida de apetito Confusión Depresión Palpitaciones	Edemas periféricos. Soplos cardíacos. Derrame pleural (matidez o crepitantes en bases en la auscultación pulmonar). Taquicardia Taquipnea Pulso irregular Hepatomegalia Ascitis Caquexia

Tabla 3. Signos y síntomas de IC.

Uno de los principales objetivos de los profesionales sanitarios es establecer un diagnóstico precoz y de certeza de los pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que esto conlleva implicaciones de tratamiento y pronósticas. Por ello se han publicado numerosos estudios para intentar establecer la sensibilidad y especificidad de los diferentes síntomas y signos en la IC con el fin de hacer un diagnóstico precoz en estos pacientes con resultados muy controvertidos.

Hasta ahora existe poca evidencia del valor diagnóstico de los síntomas y signos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio realizado en la Universidad de Bruselas en atención primaria (52), de los 754 pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca basado en la sintomatología y la exploración física, se confirmó el diagnóstico en el 74% de estos pacientes (N = 557). Del 26 % de pacientes cuyo diagnóstico no se confirmó las causas más frecuentes de

disnea fueron las infecciones respiratorias o la obstrucción al flujo aéreo. Los síntomas más frecuentes fueron la disnea de esfuerzo (67%) y la limitación de la actividad física (60%) mientras que los signos físicos fueron los edemas periféricos en un 68% y los crepitantes en la auscultación pulmonar en un 62%. Tanto síntomas como signos presentaban una alta especificidad, pero con una baja sensibilidad. Tras la realización del análisis de regresión logística, los síntomas y signos que más se asociaban con la IC fueron la disnea, los crepitantes, edemas periféricos, la limitación de la actividad física, el aumento de la presión venosa yugular y la ortopnea. La combinación de edemas periféricos, disnea de esfuerzo y crepitantes tenían una buena especificidad (0,89) con una baja sensibilidad (0,31).

En otro estudio realizado en la Universidad de Alabama (EEUU) (53) en pacientes con DPN, ortopnea o ambos síntomas, se objetivó que menos del 20% de los pacientes con ortopnea o disnea paroxística nocturna (DPN) presentaban un diagnóstico definitivo de IC. Por el contrario, el 99% de los pacientes que no presentaban disnea paroxística nocturna ni ortopnea no presentaban IC lo que suponía un importante valor predictivo negativo tomando en conjunto ambos síntomas.

En resumen, aunque es evidente que esta aproximación clínica inicial es esencial en el diagnóstico de la IC, existe mucha controversia y variabilidad entre los diferentes estudios realizados con el fin de establecer la sensibilidad y especificidad de los signos y síntomas, así como entre los diferentes modelos predictivos generados hasta ahora.

2.6.2. Pruebas complementarias y su implicación en el diagnóstico.

Existen varias pruebas complementarias que nos pueden ayudar en el diagnóstico de la IC. De hecho, por todo lo expuesto anteriormente, se están creando en los últimos años modelos diagnósticos incluyendo datos clínicos y pruebas complementarias como son el electrocardiograma (ECG) o los péptidos natriúreticos.

-Electrocardiograma: se debe de realizar un ECG en todo paciente con sospecha de IC. Con dicha prueba podemos identificar anomalías como alteraciones del ritmo, datos de miocardiopatía hipertrófica, antecedentes de infarto de miocardio o ensanchamiento de QRS con las implicaciones etiológicas, terapéuticas y pronósticas que esto supone (42). De hecho algunos estudios sugieren que un ECG rigurosamente normal podría descartar la IC con un VPN cercano al 100% (54). Para ello la lectura requiere ser realizada por alguien experimentado, existiendo una importante variabilidad interobservador, con una

sensibilidad que puede variar entre de un 53% a un 95% en función de la experiencia (55), manteniendo una especificidad global en torno al 40-60%. Esto nos da una idea de la importancia de la lectura cuidadosa del ECG en pacientes con sospecha de IC. Sin embargo, no existen muchos datos acerca del valor pronóstico del ECG. Existen parámetros como un acortamiento del QT o la presencia de fibrilación auricular que parecen aumentar el riesgo de eventos cardiacos en pacientes con IC, mientras que otros como la amplitud del QRS u otras alteraciones del ritmo no parecen influir en el pronóstico.

Lo que sí parece evidente es que el electrocardiograma sigue siendo una herramienta diagnóstica coste-eficaz (56).

-Radiografía de tórax: nos puede aportar datos como el cambio del tamaño y forma de la silueta cardiaca, el aumento de la trama broncovascular, la presencia de derrame pleural o dilucidar otras causas posibles de disnea distintas de la IC. En pacientes con IC crónica,

Table 1 Diagnostic performance of radiographic findings and radiological interpretation in the diagnosis of congestive heart failure

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Cardiomegaly	63.6	70.5	70.8	63.2	66.8
Cephalisation	19.6	92.6	75.0	50.6	54.0
Vascular prominent hilum	16.8	71.6	40.0	43.3	42.6
Hilar haziness	22.4	93.7	80.0	51.7	55.9
Peribronchial cuffing	16.8	95.8	81.8	50.6	54.0
Kerley B lines	23.4	95.8	86.2	52.6	57.4
Haziness of pulmonary vessels	17.8	97.9	90.5	51.4	55.4
Peripheral extension of pulmonary vessels	10.3	95.8	73.3	48.7	50.5
Interstitial oedema	29.0	92.6	81.6	53.7	58.9
Alveolar oedema	12.1	98.9	92.9	50.0	53.0
Right sided pleural effusion	11.2	90.5	57.1	47.5	48.5
Left sided pleural effusion	11.2	92.6	63.2	48.1	49.5
Bilateral pleural effusion	19.6	94.7	80.8	51.1	55.0
Radiological interpretation	53.3	86.3	81.4	62.1	68.8

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

la presencia de datos de edema intersticial puede estar ausente por el aumento del drenaje linfático. En un estudio realizado por la Universidad de Cincinatti en un

Ilustración 5. Uso de la radiografía en IC. Tomado de Mueller-Lenke N. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. Heart. 2006 May 1;92(5):695–6.

servicio de urgencias, Sean P. Collins et al. observaron que en uno de cada cinco pacientes con IC no presentaba signos de congestión en la radiografía de torax (57). Además estos signos de congestión pulmonar pueden ser mínimos o estar ausentes en pacientes con presiones en arteria pulmonar elevadas (58).

Otros estudios sugieren que los hallazgos de la radiografía de tórax, sobre todo aquellos relacionados con la congestión y la presencia de líquido intersticial, presentaban una alta especificidad pero con una baja sensibilidad (59) (Ilustración 5).

-Pruebas de laboratorio de rutina: en todo paciente con sospecha de IC se debe realizar ciertas pruebas de laboratorio rutinarias como son electrolitos, urea y creatinina por la posible presencia de insuficiencia renal y su valor pronóstico en pacientes con IC, así

como enzimas hepáticas para descartar hipoxia hepatocelular por congestión hepática, urianálisis, recuento celular y en pacientes seleccionados hemoglobina glicosilada, hormonas tiroideas y perfil lipídico.

La función renal parece ser un claro factor pronóstico en pacientes con IC, siendo mejor indicativo de mortalidad según estudios recientes el filtrado glomerular estimado con la ecuación CKD-EPI basada en la creatinina y la cistatina C que la ecuación MRDR (60). Otros estudios sugieren que la urea es un parámetro más fiable que el filtrado glomerular estimado como factor predictivo de mortalidad (61). Lo que sí parece claro es el importante papel de la función renal como factor pronóstico.

2.6.2.1. Ecocardiograma:

El ecocardiograma es una prueba complementaria útil en pacientes con IC. Existen varias modalidades de dicha técnica siendo el más utilizado el ecocardiograma transtorácico. Las guías clínicas de la American College of Cardiology/American Heart Association recomiendan hacer las tres preguntas siguientes a la hora de realizar cualquier prueba de imagen en pacientes con IC (62): 1) ¿está la fracción de eyección ventricular izquierda conservada o deprimida?, 2) ¿El ventrículo izquierdo presenta una morfología normal o alterada? y 3) ¿existen otras alteraciones estructurales como valvulopatías, alteraciones pericárdicas o a nivel del ventrículo derecho? El problema es que estas preguntas no siempre pueden ser respondidas con el ecocardiograma.

Sin embargo y aunque no existen criterios estandarizados ni un “gold standart” para determinar la gravedad de la insuficiencia cardiaca, el ecocardiograma es fundamental en la evaluación, manejo e incluso en el diagnóstico de la IC. De hecho, las últimas guías europeas requieren la presencia de alteración de la relajación en pruebas de imagen para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (48).

El primer parámetro que nos permite evaluar es el tamaño del corazón ya que hasta un 20% de las cardiomegalias objetivadas en ecocardiograma pasaban desapercibidas en la radiografía simple de tórax (63). También nos permite evaluar las alteraciones segmentarias de la contractilidad, la presencia de valvulopatías, dilatación auricular izquierda, hipertrofia ventricular, así como estimar la presión de la arteria pulmonar o alteraciones del llenado diastólico, útil este último en el diagnóstico de la IC con función sistólica conservada (42). Pero sin duda alguna el índice más útil es la fracción de eyección (volumen latido / volumen telediastólico) que nos permite hacernos una idea de

la situación hemodinámica del paciente, así como clasificar la insuficiencia cardiaca como sistólica (con fracción de eyección deprimida) o diastólica con las implicaciones de manejo y pronósticas que eso conlleva.

Entre las limitaciones del ecocardiograma hay que destacar:

1. la variabilidad interobservador,
2. las dificultades en relación con la ventana acústica
3. y la influencia en la contractilidad de la pre y postcarga, pudiendo incluso objetivarse un aumento de la FE en pacientes con regurgitación mitral.

Lo que si podemos asumir con el ecocardiograma transtorácico es que FE estimadas mayores del 50% implican una adecuada función sistólica, mientras que $FE < 30\%$ suponen una depresión de la FE (42).

Existen otras modalidades de ecocardiograma como el ecocardiograma transesofágico no siendo necesario de rutina en pacientes con insuficiencia cardiaca. Es una alternativa en pacientes con mala ventana acústica, en aquellos en los que no se pueden realizar técnicas de imagen alternativas, pacientes con valvulopatías complejas o para la detección de trombos en aurícula izquierda en pacientes con fibrilación auricular (2).

Otra técnica es el ecocardiograma de estrés. El objetivo es someter al miocardio a un aumento del gasto cardiaco mediante un efecto inotrope positivo, utilizando de ciertas drogas como la dobutamina, con la idea de poner de manifiesto regiones de hipo/aquinesia cardiaca. En el momento actual la utilidad más frecuente es la de detectar el miocardio viable (o hibernado) frente a la fibrosis miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda (64). Otras utilidades de esta técnica son valorar la capacidad funcional con el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca añadiendo un importante valor pronóstico, valorar el grado de regurgitación mitral con el ejercicio, detectar disfunción diastólica en pacientes con función sistólica conservada pero que presentan disnea de esfuerzo o valorar en función de la lesión predominante la toma de decisiones en pacientes con estenosis aórtica y disfunción ventricular izquierda.

2.6.2.3. Otras técnicas de imagen:

-Resonancia magnética cardíaca (RMC): es una técnica basada en la estimulación de núcleos de hidrógeno mediante pulsos de radiofrecuencia, registrando la señal consecuente emitida por el organismo (62). Existen ciertas preguntas que dicha técnica nos puede ayudar a solventar como la extensión de la disfunción ventricular, la etiología

Serial assessment of biventricular structure, size, and function (anatomy, LV/RV volumes, global and regional systolic function, mass)
Evaluation of native and prosthetic cardiac valves (planimetry of stenotic disease, estimation of peak stenotic velocities and gradients, quantification of regurgitant disease)
Evaluation of cardiac masses, differentiation between tumor and thrombus
Evaluation of great vessels and pulmonary veins
Determination of the location and extent of acute (including no-reflow regions) and chronic myocardial necrosis
Viability assessment before revascularization (LGE or low-dose dobutamine)
Determination of the area at risk in patients with acute myocardial infarction and the salvageable area post-revascularization with percutaneous coronary intervention
Identification of the presence and quantification of the extent of inducible ischemia (vasodilator perfusion or high-dose dobutamine stress CMR)
Evaluation of suspected anomalous coronary origins (MR coronary angiography)
Differentiation of ischemic versus nonischemic cardiomyopathy
Evaluation of myocarditis
Evaluation of specific cardiomyopathies (in vivo tissue characterization)
Dilated cardiomyopathy
Hypertrophic cardiomyopathy
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
Cardiac amyloidosis
Cardiac sarcoidosis
Anderson-Fabry disease
Iron overload cardiomyopathy
Left ventricular noncompaction
Other less common diseases (e.g., Chagas disease, endomyocardial fibrosis, Churg-Strauss syndrome, and so on)
Assessment of mechanical dyssynchrony before resynchronization therapy
Patients with technically limited images from echocardiogram
Discordant information that is clinically significant from prior tests

Ilustración 6. Indicaciones propuestas para la RMC en pacientes con insuficiencia cardíaca. Tomado de Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2009 Oct.

de la IC y si existen componentes modificables o tratables en la fisiopatología de la IC (62). Las principales ventajas de la RMC son:

- Calidad de imagen, por su capacidad para atenuar artefactos (62) y porque, por otro lado, permite la administración de contraste con gadolinio para la detección de áreas de fibrosis o necrosis.
- Seguridad ya que la mayoría de los materiales metálicos como todas las prótesis valvulares cardíacas o stent coronarios son seguros, aunque los pacientes con dispositivos electrónicos como desfibriladores o marcapasos no suelen ser candidatos para la realización de esta técnica (65).
- Identificación de estructuras. La RMC aporta información funcional y estructural sin necesidad de hacer cálculos geométricos (62). Por otro lado, permite estudiar con mayor precisión el VD, que es más difícil de evaluar con el ecocardiograma, así como el estudio de la morfología valvular (66) suprimiendo los problemas con la ventana acústica. Del mismo modo permite realizar medidas cuantitativas de estenosis o insuficiencia y la detección de shunts.

- Uno de los aspectos más importantes como ya se ha comentado es el diagnóstico etiológico. Entre las causas detectables mediante la RMC se encuentran (62)(67):
 - Miocardiopatía isquémica (viabilidad): con la secuencia LGE-RMC podemos identificar el miocardio viable tras un IAM y la extensión del infarto (subendocárdico, pericárdico o transmural) (68). Esto es importante ya que existe una relación inversa entre la extensión transmural del IAM y la recuperación segmentaria de la contractilidad (69). De hecho se ha convertido en el patrón oro no invasivo para la detección del daño miocárdico permitiendo predecir el miocardio recuperable tras la revascularización sin necesidad de realizar pruebas de estrés funcional (70).
 - Miocardiopatía dilatada: aporta información acerca del origen isquémico o no isquémico en pacientes con IC con una sensibilidad para detectar enfermedad arterial coronaria en pacientes con disfunción ventricular izquierda del 81-100% (71)(72). Con la RMC hasta un 13% de los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada muestran áreas subendocárdicas o transurales altamente sugestivas de infarto previo (73).
 - Otras enfermedades que nos permite diagnosticar la RMN son la miocarditis, objetivándose una señal hiperintensa en la áreas afectadas (74); la pericarditis constrictiva, permitiendo en ocasiones diferenciar la pericarditis constrictiva de la miocardiopatía restrictiva (75); la miocardiopatía hipertrófica, pudiendo describir el tamaño de la hipertrofia (76); la detección precoz de enfermedades de depósito como sobrecarga de hierro en pacientes con hemocromatosis, la sarcoidosis, la amiloidosis o enfermedad de Fabry y otras cardiopatías como la enfermedad de Chagas con fibrosis miocárdica progresiva, la enfermedad de Churg-Strauss (62) así como determinación de parámetros funcionales, estructurales y de viabilidad en la terapia con células madre en el daño miocárdico irreversible (77).

Uno de los problemas más estudiados en términos de seguridad, es la posible asociación de la Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) con gadolinio con una rara enfermedad multisistémica, de etiología desconocida, llamada fibrosis sistémica nefrogénica (78). Los pacientes en riesgo de desarrollar esta enfermedad son fundamentalmente pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, síndrome hepatorenal o en el perioperatorio del trasplante hepático (79).

En resumen, la resonancia magnética cardíaca es una técnica segura que nos aporta datos funcionales y estructurales, así como de viabilidad miocárdica. Esto nos permite diagnosticar con mayor exactitud alteraciones funcionales o estructurales en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como la etiología de dicha enfermedad y las posibles intervenciones o los factores modificables de la misma. Tiene también valor pronóstico importante ya que permite la detección precoz de ciertas enfermedades como las enfermedades de depósito y su tratamiento precoz, así como seguimiento de dichos pacientes por su alta reproductibilidad y la menor variación interobservador. Sus limitaciones son fundamentalmente sus costes, su complejidad, el tiempo empleado en dicha técnica y su interpretación, así como su contraindicación en pacientes con dispositivos electrónicos.

-SPECT (tomografía por emisión de fotones simples) y PET (tomografía por emisión de positrones) (80): son técnicas basadas en los mecanismos de transporte activo y pasivo de cationes por las células miocárdicas con el objetivo de valorar la perfusión y viabilidad miocárdica.

2.6.3. Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca

Los biomarcadores son parámetros medibles en plasma procedentes de los cambios fisiopatológicos en la insuficiencia cardíaca. La mayoría de ellos está en relación con la sobrecarga de volumen y el estrés miocárdico. Su importancia está en aumento ya que pueden suponer una herramienta de apoyo en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca (81).

2.6.3.2. Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) fueron descritos por primera vez en 1981 con el descubrimiento del ANP (atrial natriuretic peptide) (82). Son una familia de péptidos encargados de la regulación del sodio y el agua, compuesto por el ANP (péptido atrial

Target organ	Biological effects	natriurético), BNP (brain natriuretic peptide) y CNP (C-type natriuretic peptide) (82). Dichos péptidos, mediante la activación de la cascada del GMPc y la presencia de receptores a múltiples niveles (vasos sanguíneos, renal, adrenal, SNC, cardiaco) activan mecanismos de compensación en situaciones de sobrecarga de volumen como la insuficiencia cardiaca y, como
Kidney	<ol style="list-style-type: none"> 1. Increased GFR by inducing vasodilation of afferent arterioles and vasoconstriction of efferent arterioles. 2. Induction of natriuresis by inhibiting Na^+, H^+ exchanger in the proximal tubule, Na^+, Cl^- co-transporter in the distal tubule, and Na^+ channels in the collecting duct. 3. Induction of diuresis due to inhibition of AVP-induced aquaporin-2 incorporation into the collecting ducts' apical membrane. 	
Cardiac	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reduction in preload leading to fall in cardiac output. 2. Inhibition of cardiac remodeling. 	
Hemodynamic	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vasorelaxation. 2. Elevating capillary hydraulic conductivity. 3. Decreased cardiac preload and afterload. 	
Endocrine	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suppression of the following: <ol style="list-style-type: none"> (i) Renin-angiotensin-aldosterone axis. (ii) Sympathetic outflow. (iii) AVP. (iv) Endothelin. 	
Mitogenesis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibition of mitogenesis in VSMC. 2. Inhibition of growth factor-mediated hypertrophy in cardiac fibroblasts. 	

Ilustración 7. Efectos fisiológicos de los péptidos natriuréticos. Tomado de Abassi Z, Karam T, Ellaham S, Winaver J, Hoffman A. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther.* 2004 Jun;102(3):223–41.

consecuencia, se produce un aumento de sus niveles plasmáticos en dichas situaciones (82)(83). En ese aumento de los niveles plasmáticos radica su importancia como herramienta para el diagnóstico, pronóstico y repuesta al tratamiento de pacientes con IC. -BNP/pro-BNP: es el PN más estudiado hasta el momento y utilizado para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico en pacientes con IC. Fue descrito en 1988, inicialmente llamado péptido natriurético cerebral (brain natriuretic peptide) ya que fue aislado en el tejido cerebral porcino aunque su secreción es fundamentalmente a nivel ventricular (83). EL BNP procede de una prohormona, el proBNP, con una vida media mayor que el BNP y menor fluctuación de los niveles circulantes. Esto hace que exista una predisposición generalizada a utilizar esta prohormona, NT-proBNP, como marcador en pacientes con IC. Una vez en sangre, el BNP activa la cascada del GMPc estimulando la diuresis y la

natriuresis, la vasodilatación, la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (RAA), la inhibición del sistema nervioso simpático y la inhibición del crecimiento de los miocitos (82)(83). El resumen de los efectos hemodinámicos de dicho péptido natriurético es antagonizar los efectos fisiopatológicos de la IC.

La importancia en el diagnóstico de los PN radica en la complejidad y las múltiples comorbilidades de los pacientes con IC que hacen en muchas ocasiones difícil el diagnóstico de IC. En un estudio realizado en 1586 pacientes que acudieron a un servicio de urgencia con disnea (The Breathign Not Properly Study) (84), un valor de corte de BNP de 100 pg/mL tenía una especificidad del 76 % con una sensibilidad del 90% para IC. En el estudio BASEL la conclusión fue que la determinación de BNP era coste efectivo, pudiendo reducir en un 10% los ingresos hospitalarios por IC así como la estancia media en 3 días (85).

En pacientes ya diagnosticados de IC o pacientes con IC crónica, puede ser un marcador útil para valorar la respuesta al tratamiento. En el BNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Admission and Death, incluyeron 364 pacientes ambulatorios y compararon la respuesta al tratamiento medida con los niveles de NT-proBNP frente a respuesta clínica. El NT-proBNP mejoraba el pronóstico pero sólo en pacientes menores de 75 años (86). De hecho en otros estudios realizados en este rango de edad, por encima de los 75 años, no ha demostrado mejorar el pronóstico (87). Esto se debe al aumento fisiológico del BNP con la edad y al aumento de comorbilidades capaces de generar falsos positivos en las determinaciones.

En cuanto a su utilidad en el pronóstico, parece que puede ser una herramienta útil para el pronóstico y el riesgo de reingresos en pacientes con IC. Unos niveles de BNP > 700 pg/mL al alta, incluso habiendo disminuido con respecto al ingreso, es un factor predictor de mortalidad y reingreso (88). Los péptidos natriuréticos son buenos marcadores de estrés a nivel de la pared ventricular y auricular. El problema es su baja especificidad, ya que pueden aumentar con la edad, en mujeres y en pacientes con enfermedad arterial coronaria o enfermedad pulmonar, y disminuir con la obesidad con una relación inversa entre el IMC y los niveles plasmáticos de BNP (82)(83). De hecho algunos estudios sugieren valores de corte para mantener una sensibilidad en torno al 90% de 170 pg/mL para pacientes delgados y 110 para pacientes obesos (89). Otro de los problemas es el aumento de los niveles plasmáticos en situaciones de insuficiencia renal, en parte debido al aumento de presión en la AI, el aumento de tensión arterial sistémica, la hipertrofia ventricular izquierda y la disminución del aclaramiento (90).

Además, la respuesta al efecto contraregulator de los péptidos natriurético está disminuida en pacientes con IC. Esto se ha objetivado en numerosos estudios y entre las causas podemos encontrar las siguientes (82):

- Liberación de formas menos activas de ANP, como B-ANP y proANP
- Regulación a la baja de los receptores PN de unión a la guanilato ciclasa
- Disminución de la perfusión renal
- Aumento de la degradación de los PN.
- Activación de hormonas antagonistas como SRAA, SNS y endotelina.

-ANP: el péptido atrial natriurético recibe este nombre por su mayor secreción a nivel auricular. La liberación de BNP y ANP no tienen efecto sinérgico debido, en parte, al mecanismo de actuación común y la saturación de receptores. El ANP tiene funciones similares al BNP cuyo fin común es compensar los mecanismos de sobrecarga desencadenados en la IC. Entre estos efectos se encuentran (82): el aumento de la diuresis y natriuresis, la relajación de la musculatura lisa antagonizando la vasoconstricción sistémica, antagonizar el SRAA y el SNS, modular la vasodilatación a nivel del SNC, aumentar la permeabilidad vascular, favoreciendo el paso de fluidos desde el espacio intravascular a extravascular con la consecuente disminución del volumen plasmático y la precarga, o aumentar el filtrado glomerular mediante la vasodilatación de la arteria aferente y vasoconstricción de la eferente.

Una de las diferencias fundamentales con el BNP es el aumento más rápido de los niveles de ANP en situaciones de sobrecarga con respecto al BNP. Por otro lado los niveles de ANP no aumentan con la edad y existe una mayor estabilidad plasmática de los niveles de NT-proBNP con respecto al resto (82)(83).

-CNP (82): se secreta fundamentalmente en la células endoteliales. Aunque se ha objetivado un aumento en situaciones de sobrecarga, no se ha identificado el estímulo fisiológico que produce la secreción de dicho PN. Aunque tiene importantes efectos antiproliferativos, los efectos hipotensores y los secundarios a la inhibición de SRAA son menores que los objetivados con ANP y BNP. Esto confirma la idea aceptada de que los niveles circulantes de ANP y BNP en situaciones de sobrecarga son mayores que los de CNP.

-En resumen, los péptidos natriuréticos son una familia de péptidos liberados en situaciones de sobrecarga de volumen como la IC para antagonizar dichos efectos. Entre

sus funciones podemos destacar el aumento del filtrado glomerular, la estimulación de la diuresis y la natriuresis, la disminución de la precarga aumentando la permeabilidad vascular y provocando vasodilatación, la inhibición del SRAA, del SNS y la endotelina así como la inhibición de la mitogénesis, de los factores de crecimiento y en consecuencia del remodelado cardiaco.

Tienen utilidad en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de pacientes con IC por el aumento de sus niveles en relación con la severidad de la IC, su sensibilidad y el aumento de la mortalidad y los reingresos objetivado con niveles mayores de dichos PN. Sin embargo, deben de ser interpretados con cautela debido al aumento en situaciones de hipertrofia ventricular, enfermedad arterial coronaria, enfermedad pulmonar, el aumento con la edad y el sexo femenino, la insuficiencia renal o su disminución con la obesidad. Por tanto, es una herramienta de apoyo al resto de parámetros de diagnóstico y seguimiento en pacientes con IC.

2.6.3.3. Nuevos biomarcadores en IC.

La inflamación juega un papel fundamental en la IC. La liberación de citoquinas inflamatorias puede ser una herramienta útil en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de dicha enfermedad. Junto a los péptidos natriuréticos, ya descritos previamente, están surgiendo nuevos biomarcadores en el ámbito de la insuficiencia cardiaca.

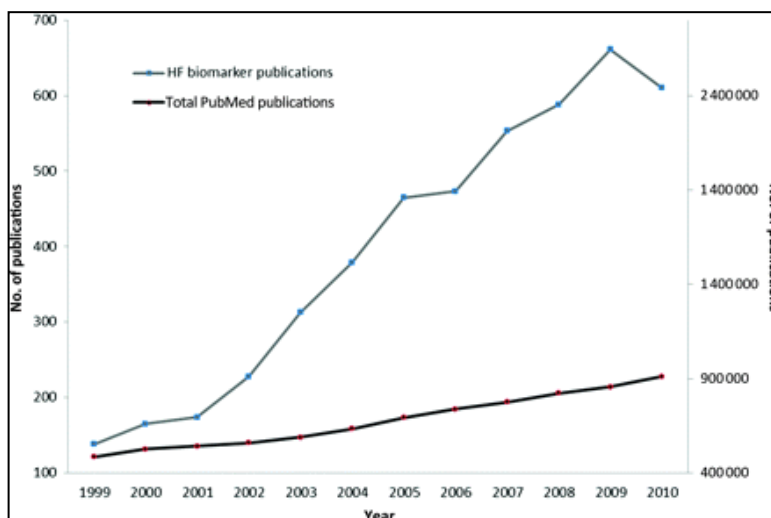


Ilustración 8. Número de publicaciones en relación con biomarcadores en insuficiencia cardiaca en pubmed con respecto a las publicaciones totales. Tomado de Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL Jr. Emerging biomarkers in heart failure. Clin Chem. 2012 Jan;58(1):127–38.

Entre estos nuevos biomarcadores encontramos:

1. EL ST2 es una proteína de la familia de los receptores de la IL-1. Se han objetivado niveles aumentados de ST-2 en pacientes con IC, relacionados con la prevención del remodelado y la fibrosis (91). El estudio PRAISE-2 demostró la utilidad de los niveles de ST-2 como predictor de mortalidad independientemente

de los niveles de PN (92). En otro estudio (PRIDE) se determinó la utilidad de ST-2 en el diagnóstico de la IC aunque en menor medida que el NT-proBNP, así como su importante asociación con la mortalidad al año (93). La mayor mortalidad se objetivó en pacientes con aumento de ST-2 y NT-proBNP lo que iría a favor de la utilidad multimarcador en la IC. Una ventaja de este marcador es que sus niveles no se modifican con la edad, diagnóstico previo de IC, IMC, fibrilación auricular o cardiopatía isquémica (91).

2. La endoglina es un correceptor del TGF-B1 expresado en las células endoteliales y fibroblastos, y no en los cardiomiocitos. Está relacionado con aumento de presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo, por lo que podría ser un marcador útil en fases avanzadas de IC (91).
3. Otro marcador es la galactina-3, producida por los macrófagos activados. Promueve la proliferación fibroblástica y la síntesis de colágeno en fases tempranas de la IC, teniendo una utilidad potencial en pacientes asintomáticos en riesgo de desarrollar IC o con IC incipiente (94). Datos del estudio PRIDE mostraron niveles más altos de galactina-3 en pacientes con IC y aquellos que fallecieron en los primeros 60 días, siendo superior a la apelina y NT-proBNP como predictor de mortalidad (95). Por otro lado se han objetivado niveles más altos de galactina-3 en pacientes con peor función sistólica ventricular derecha, pacientes con mayores presiones sistólicas VD y pacientes con insuficiencia tricuspídea o mitral más severa (96). Por tanto, la galactina-3 es un prometedor marcador de remodelado precoz, marcador pronóstico de mortalidad, así como de afectación ventricular derecha.
4. Cistatina-C: la Cistatina C es un inhibidor de la cistatin-proteasa y marcador de insuficiencia renal. Ya se ha comentado como en el Physicians Health Study (32) la insuficiencia renal temprana medida por los niveles de cistatina C aumentaba el “odds o razón de incidencia” de IC en un 80 %, aunque dicho efecto era menor cuando se ajustaba a las cifras de tensión arterial. Sus ventajas respecto a los niveles de creatinina en la estimación del filtrado glomerular, radican en que este último no se modifica con la edad, sexo o la masa muscular (91). Sus niveles aumentan en situación de hipertrofia ventricular y disfunción diastólica. También aumentan con el riesgo de IC, eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier

causa en pacientes con enfermedad arterial coronaria sin diagnóstico de IC (97). Sin embargo, no es un marcador diagnóstico de IC.

5. Otro marcador es NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), liberado por las células tubulares ante cualquier daño o proceso inflamatorio. Es un indicador de daño renal precoz superior a la creatinina que se eleva en situaciones de IC después de un infarto agudo de miocardio, así como en IC crónica. También se correlaciona con la clase funcional de la NYHA (98). En pacientes con IC es un predictor de daño renal.
6. La adrenomodulina es una hormona con importantes efectos hipotensores, natriuréticos e ionotropos positivos siendo la pro-adrenomodulina su prohormona más estable (91). Sus niveles aumentan en IC siendo mejor predictor de mortalidad a los 30 días que el NT-proBNP independientemente de la etiología (99). En un estudio multicéntrico prospectivo con 1610 pacientes publicado en el año 2010 (estudio BACH) (100) en pacientes que acudieron a urgencias con disnea, se objetivó que el MR-proANP (mid-regionalpro-adrenomodulin) no era inferior al BNP pudiendo ser de utilidad en pacientes con valores intermedios de BNP y añadiendo valor pronóstico.
7. La cromogranina A es un péptido marcador de la activación del SNS, estando aumentado en la IC. Sus niveles están relacionados con la severidad de la IC. Es un predictor de mortalidad independiente, con mayores tasas de mortalidad en pacientes con aumento de cromogranina A asociado a Nt-proBNP (101)(102).
8. Existen otros marcadores endocrinos como la adiponectina, resistina y leptina con efectos cardioprotectores cuyos niveles parecen estar aumentados en la IC (91).

Por tanto, en cuanto al diagnóstico, a pesar de que los PN están aceptados y son en general superiores a los nuevos biomarcadores, estos podrían aportar información añadida teniendo en cuenta que los PN se modifican con la edad, el sexo, IMC, insuficiencia renal, la enfermedad coronaria o la enfermedad pulmonar. Por eso, estos nuevos biomarcadores van orientados a la detección multimarcador y no como parámetro único en el diagnóstico de la IC. En cuanto al pronóstico, el ST2, la cromogranina A o la cistatina C asociados al NT-proBNP aportan información añadida en términos pronósticos. Incluso una determinación aislada al ingreso de galactina 3 es mejor predictor de mortalidad que el NT-proBNP sobre todo en pacientes con IC con fracción de eyección conservada. Los nuevos biomarcadores pueden aportar información adicional en la respuesta al

tratamiento, sobre todo en pacientes mayores de 75 años donde el NT-proBNP no es un buen predictor. Por otro lado, su utilidad en la detección precoz de fracaso renal y su asociación pronóstica hace de ellos una buena herramienta para el futuro.

2.6.4. Diagnóstico de la IC

A pesar de las múltiples herramientas disponibles ya descritas, no existen criterios estandarizados para el diagnóstico de la IC. Como ya se ha comentado previamente las últimas guías europeas de la European Society of Cardiology definen la insuficiencia cardiaca como un síndrome clínico en el cual los pacientes tienen síntomas y signos típicos asociados a una evidencia objetiva de daño estructural y/o funcional (2). Por lo tanto, el primer paso es la detección de los síntomas y signos identificando así los pacientes con probable IC. El diagnóstico clínico es importante porque, a pesar de la baja sensibilidad en muchas series y la presencia de falsos positivos, es el primer escalón para identificar pacientes en riesgo de IC. Una vez identificados los pacientes en riesgo, se

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Investigations to consider in all patients		
Transthoracic echocardiography is recommended to evaluate cardiac structure and function, including diastolic function (Section 4.1.2), and to measure LVEF to make the diagnosis of HF; assist in planning and monitoring of treatment, and to obtain prognostic information.	I	C
A 12-lead ECG is recommended to determine heart rhythm, heart rate, QRS morphology, and QRS duration, and to detect other relevant abnormalities (Table 5). This information also assists in planning treatment and is of prognostic importance. A completely normal ECG makes systolic HF unlikely.	I	C
Measurement of blood chemistry (including sodium, potassium, calcium, urea/blood urea nitrogen, creatinine/estimated glomerular filtration rate, liver enzymes and bilirubin, ferritin/TIBC) and thyroid function is recommended to: <ul style="list-style-type: none"> (i) Evaluate patient suitability for diuretic, renin–angiotensin–aldosterone antagonist, and anticoagulant therapy (and monitor treatment) (ii) Detect reversible/treatable causes of HF (e.g. hypocalcaemia, thyroid dysfunction) and co-morbidities (e.g. iron deficiency) (iii) Obtain prognostic information. 	I	C
A complete blood count is recommended to: <ul style="list-style-type: none"> (i) Detect anaemia, which may be an alternative cause of the patient's symptoms and signs and may cause worsening of HF (ii) Obtain prognostic information. 	I	C
Measurement of natriuretic peptide (BNP, NT-proBNP, or MR-proANP) should be considered to: <ul style="list-style-type: none"> (i) Exclude alternative causes of dyspnoea (if the level is below the exclusion cut-point—see Figure 1—HF is very unlikely) (ii) Obtain prognostic information. 	IIa	C
A chest radiograph (X-ray) should be considered to detect/exclude certain types of lung disease, e.g. cancer (does not exclude asthma/COPD). It may also identify pulmonary congestion/oedema and is more useful in patients with suspected HF in the acute setting.	IIa	C

Ilustración 9. Pruebas complementarias a considerar en pacientes con IC y su nivel de evidencia. Tomado de ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Heart J. 2012 May 19;33(14):1787–847.

debe de realizar en todo paciente un ECG, una radiografía de tórax, una bioquímica básica y un hemograma. De acuerdo con muchas guías, un ECG normal podría ser de utilidad

no solo para identificar posibles causas de IC como taquiarritmias, sino como una herramienta más para ayudar a descartar el diagnóstico de la IC debido a su alto valor predictivo negativo (54). Algunos hallazgos en la radiografía de tórax, sobre todo aquellos relacionados con la congestión pulmonar, presentan una baja sensibilidad pero una alta especificidad por lo que también nos puede aportar información añadida (59). En cuanto a la bioquímica, datos como la afectación renal (con claro valor pronóstico) o el aumento de la GGT dos veces el valor normal son datos que apoyan el diagnóstico (54).

Una vez realizada una correcta historia clínica, exploración física, así como las pruebas complementarias básicas citadas, el siguiente paso es la realización de un ecocardiograma que nos aportará datos estructurales y funcionales, así como datos etiológicos en algunas ocasiones.

En casos de dudas diagnósticas o etiológicas, para suplir las limitaciones del ecocardiograma o identificar el miocardio viable tras un IAM entre otros, hay que tener en cuenta la resonancia magnética cardiaca.

Por último, hay que recordar que los biomarcadores, como el NT-proBNP, nos pueden aportar datos diagnósticos, pronósticos y de respuesta al tratamiento, mejorando dicho valor al asociarlos con los nuevos biomarcadores. Cada vez parece más claro que el futuro de estos biomarcadores es la determinación multimarcador.

2.7. VALORACION FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON IC.

Muchos han sido los intentos en los últimos años de establecer escalas de valoración funcional que permitan clasificar a los pacientes con IC y correlacionar dicha clasificación con la tolerancia al ejercicio y el pronóstico.

De todas las escalas funcionales propuestas hasta ahora, la más utilizada sigue siendo la New York Heart Association (NYHA) functional classification o escala funcional de la NYHA. Dicha escala, descrita y conceptualizada en 1926 y revisada en 1994, clasifica a los pacientes en cuatro subgrupos en función de la tolerancia de estos a las actividades de la vida diaria (103).

CLASE I	Pacientes con enfermedad cardiaca pero que no supone limitación alguna de su actividad física. Las actividades de la vida diaria no ocasionan fatiga, palpitaciones, disnea o dolor torácico.
CLASE II	Pacientes con enfermedad cardiaca que supone una ligera limitación de su actividad física. Están asintomáticos en reposo, pero las actividades de la vida diaria le generan fatiga, palpitaciones, disnea o dolor torácico.
CLASE III	Pacientes con enfermedad cardiaca que supone una importante limitación de su actividad física. Están asintomáticos en reposo pero actividades menores que las actividades de la vida diaria le generan fatiga, palpitaciones, disnea o dolor torácico.
CLASE IV	Pacientes con enfermedad cardiaca que supone imposibilidad de realizar cualquier actividad sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de dolor anginoso pueden estar presentes en reposo. Si realizan cualquier actividad física aumenta el discomfort.

Tabla 4. Clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)

Esta escala inicialmente fue creada con fines clínicos y no como herramienta de investigación. Posteriormente se ha intentado relacionar dicha escala con el pronóstico de los pacientes con IC y se ha utilizado para comparar los resultados de diferentes estudios, sobre todo, resultados postratamiento.

El principal problema de esta clasificación funcional es la subjetividad de conceptos como “ligera limitación” o “importante limitación”, lo que supone una importante variabilidad interobservador, con una concordancia interobservador según un estudio realizado en 2011 por Milton et al en torno al 55% (103). En este mismo estudio, se objetivaron diferencias significativas interobservador, con una prevalencia de pacientes clase I, II y III/IV que iban desde un 9,3 a un 58%, un 29,2 a un 83,3% y un 4,8 a un 20% respectivamente en función del observador.

Por lo tanto, a la vista de lo expuesto previamente, la principal limitación de dicha escala es la subjetividad y la variabilidad interobservador, lo que supone un problema a la hora de utilizarla como herramienta de comparación en ensayos clínicos. Por otro lado, uno de los inconvenientes de esta variabilidad interobservador es que estos pacientes son frecuentemente atendidos por diferentes facultativos, como sucede en los servicios de urgencias, lo que implica grandes dificultades a la hora de evaluar la mejoría o

Class I:	Patient can perform to completion any activity requiring ≥ 7 metabolic equivalents
Class II:	Patient can perform to completion any activity requiring ≥ 5 metabolic equivalents but cannot or does not perform to completion activities requiring ≥ 7 metabolic equivalents
Class III:	Patient can perform to completion any activity requiring ≥ 2 metabolic equivalents but cannot or does not perform to completion any activities requiring ≥ 5 metabolic equivalents
Class IV:	Patient cannot or does not perform to completion activities requiring ≥ 2 metabolic equivalents.

Ilustración 10. Escala de Goldman. Tomado de Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981 Dec;64(6):1227-34.

empeoramiento de los pacientes con respecto a su situación basal.

Por todo ello muchos han sido los intentos de validar nuevas escalas funcionales. De ahí radican los criterios propuestos por la Canadian Cardiovascular Society en 1972 en la que se incorporan conceptos más específicos como caminar, subir un piso de escaleras, dolor después de comer... El principal problema es que se siguen manteniendo conceptos como “ligera limitación” o “importante limitación” y que es una escala creada inicialmente para la valoración de pacientes con enfermedad coronaria (104).

Otra de las escalas propuestas es la Specific Activity Scale o escala de Goldman. En dicha escala se introduce el concepto de MET o equivalente metabólico o, lo que es lo mismo, la cantidad de energía que produce el cuerpo al realizar un determinado ejercicio. Para ello se realiza un cuestionario con una serie de actividades físicas cuyo valor de MET es conocido y en función de dichas respuestas se clasifica a los pacientes.

A pesar de que muchos han sido los intentos de comparar dichas escalas con el fin de establecer cuál de ellas presenta una mayor sensibilidad, especificidad y concordancia interobservador no se han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas en términos de superioridad de una escala con respecto al resto.

Por todo ello se han intentado establecer test diagnósticos objetivos para la clasificación de estos pacientes en función de su grado funcional. Uno de los test funcionales más empleados es el test de la marcha de los 6 minutos (Six minute Walk Test). Para ello se pide a los pacientes que caminen entre dos marcas, midiendo previamente la distancia entre ellas, durante 6 minutos. Se permiten descansos, pero el médico no puede acompañar al paciente en la marcha. Al final se mide la distancia recorrida por el paciente en 6 minutos. Hasta ahora es el test más objetivo de los expuestos, pero no carece de limitaciones. En primer lugar, y teniendo en cuenta el cambio poblacional, muchos son los pacientes que por diversos motivos no pueden realizar dicho test por problemas de movilidad ajenos a la IC. Por otro lado, se ha visto, que existe una buena correlación con

Table 1. Grading of Angina Pectoris by the Canadian Cardiovascular Society

Grade	Description
I	Angina occurs only with strenuous, rapid, or prolonged exertion at work or recreation
II	Slight limitation of ordinary activity, such as walking uphill; walking more than 2 blocks on level surface and climbing more than 1 flight of stairs; walking or stair climbing after meals, in the cold or wind, under emotional stress, or within a few hours after waking
III	Marked limitation of normal physical activity, such as walking 1 to 2 blocks and climbing 1 flight of stairs
IV	Inability to carry on any physical activity without discomfort, and angina <i>may</i> be present at rest

Source: Reference 3.

Ilustración 11. Grados de angina según la Canadian Cardiovascular Society. Tomado de Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]. *Circulation*. 1976;54:522-523.

el consumo pico de oxígeno (VO₂) en pacientes que recorren distancias de menos de 490 metros (correlación en torno al 83-90%) pero esta correlación descende de forma importante cuando el test se realiza en pacientes en forma física (105). Por lo tanto, es un test adecuado para pacientes sin limitación de la movilidad que concluyen la prueba con una distancia menor de 490 metros.

En resumen, lo que parece evidente es que transformar datos clínicos en escalas funcionales reproducibles y

fiables es uno de los mayores problemas en pacientes con IC. Algunas como la NYHA presentan como ventaja la facilidad de su aplicación siendo su principal inconveniente la baja correlación interobservador y su dificultad para predecir la tolerancia al ejercicio. Por ello se han creado otras como la Canadian Cardiovascular Society functional classification o la escala de Goldman aunque siguen presentando limitaciones, bien en términos de subjetividad en el caso de la primera y reproducibilidad o validez en el caso de la segunda, con cifras que rondan el 73 y 68 % respectivamente (104).

Por lo tanto, hemos de considerar las tres escalas como complementarias. Es importante también conocer y asumir sus limitaciones antes de aplicar dichas escalas, valorando la más idónea en función del objetivo, clínico o investigación, y el contexto del paciente.

2.8. PRONOSTICO

2.8.1. Generalidades

La insuficiencia cardiaca continúa siendo una enfermedad de muy mal pronóstico, con una alta tasa de rehospitalización y cifras crecientes en términos de mortalidad. Esta enfermedad presenta una mortalidad intrahospitalaria que va desde el 3.8% al 12.7%. Este amplio rango en cuanto a mortalidad se debe a las diferencias poblacionales de los estudios (106). La mortalidad a los 30 días se sitúa en torno al 17%, una mortalidad del 25% al año, habiendo fallecido alrededor del 60% de los pacientes a los tres años del diagnóstico (106–108).

Por lo tanto, es evidente que no sólo no hemos conseguido reducir la mortalidad en pacientes con IC, sino que dicha mortalidad está en aumento con cifras a los 3 a 5 años que rondan el 60%.

2.8.2. Factores pronóstico

Uno de los principales retos es identificar los factores pronóstico relacionados con la supervivencia a corto y a largo plazo de los pacientes con IC. Muchos son los estudios realizados de seguimiento a corto plazo en este tipo de pacientes siendo menos frecuentes los estudios que superen los 3-5 años de seguimiento. Estos estudios han tenido como principales objetivos identificar las características epidemiológicas, los factores pronóstico comunes a todos los pacientes, diferenciar subgrupos y evaluar el pronóstico de cada subgrupo o establecer modelos predictivos en función de variables de riesgo independientes.

Pero sin duda alguna el primer estudio de referencia en términos epidemiológicos y pronósticos, siendo la base de un gran número de estudios posteriores, fue The Framingham Heart Study. En este estudio, que comenzó en 1948, se incluyeron 5.290 residentes de Massachussetts entre los 28 y los 62 años y se realizó un seguimiento a largo plazo de dicha población (16). Posteriormente se han realizado numerosos estudios de

series de pacientes llegando alguno de ellos a incluir más de 100.000 pacientes con IC como el estudio ADHERE, un estudio multicéntrico realizado en 282 centros de EEUU incluyendo un total de 107.362 pacientes (109).

Entre los principales factores de riesgo, comunes para todos los grupos de pacientes con IC y corroborados en la gran mayoría de los estudios, se encuentran la edad avanzada (mayores de 70 años) y la insuficiencia renal, siendo aceptados hoy en día como factores de riesgo independientes a corto y largo plazo (107).

La insuficiencia renal tanto aguda como crónica es un factor pronóstico independiente de la mortalidad en pacientes con IC. Por otro lado, el síndrome cardiorrenal es un factor de mal pronóstico en la IC, por tanto, el control de la función renal y la detección precoz de la insuficiencia renal es crucial en este tipo de pacientes. Este es el motivo por el que en todo paciente atendido en urgencias con diagnóstico de IC se debe solicitar una bioquímica con niveles de creatinina, urea y electrolitos. Ya se ha comentado como la cistatina C, inhibidor de la cistatin-protesa, es otro marcador de daño renal que está tomando importancia en los últimos años. En los pacientes del estudio HERS (110) un aclaramiento de creatinina < 40 se asociaba con una mortalidad de un 53 % mayor con respecto a aquellos con función renal normal. A pesar de que es un buen predictor de mortalidad, mejora su utilidad cuando se asocia con NT-proBNP.

Otro factor asociado a la mortalidad en pacientes con IC es la tensión arterial tanto sistólica como diastólica. Una tensión arterial sistólica o diastólica por debajo de la normalidad es un factor de mal pronóstico claramente establecido, implicando la presencia de hipertensión arterial al ingreso un mejor pronóstico en estos pacientes. Una posible explicación de esto sería que dicha disminución de la TA se debe a una incompetencia cardíaca para compensar la situación de IC, lo que traduciría una disfunción cardíaca (111–114).

En cuanto a los péptidos natriuréticos existen ciertos matices en relación al valor pronóstico del pro-BNP. En la mayoría de los estudios se han establecido los niveles de pro-BNP en pacientes con IC como factor de riesgo independiente. Sin embargo, aunque es un factor de riesgo independiente a corto y largo plazo en estos pacientes, esta relación entre los niveles de pro-BNP y el pronóstico parece ser mayor si se trata de elevados valores de pro-BNP previo al alta frente a cifras elevadas al ingreso. Esta relación es mayor con la mortalidad a largo plazo (112).

Otra de las variables estudiadas hasta ahora ha sido la diferencia en términos de supervivencia entre pacientes con IC sistólica frente a pacientes con IC con fracción de eyección conservada. A nivel global no parecen existir diferencia en la mortalidad a corto plazo, y aunque la mortalidad a largo plazo aumenta de forma progresiva a medida que disminuye la fracción de eyección, no se han conseguido demostrar la implicación de la fracción de eyección como factor de riesgo independiente en todos los estudios (108,111,112).

El nivel de troponina, tanto troponina T como la troponina I, es un factor de mortalidad independiente en pacientes ingresados con IC aguda. En una muestra de 105388 pacientes obtenida del estudio ADHERE, se determinó la troponina en el 80.5 % de los pacientes siendo positiva en el 6.2% de ellos (115). En el grupo de pacientes con troponina positiva se objetivó una mayor estancia hospitalaria y mayor gasto sanitario siendo también un factor de riesgo de mortalidad hospitalaria independiente de otros factores de riesgo ya reconocidos. Por todo esto, la determinación de troponinas en pacientes con IC aguda debería de considerarse como parte de la evaluación inicial con el fin de aportar información pronóstica adicional. Del mismo modo, unos niveles de troponina dentro de la normalidad se asocian con una mortalidad hasta 2/3 menor que en pacientes con troponina positiva.

La forma de presentación también parece tener implicación pronóstica en los pacientes con IC. Por un lado los pacientes con IC de novo tienen mejor pronóstico a corto y largo plazo frente a los que se presentan como una descompensación de una IC crónica, ocurriendo la gran mayoría de los fallecimientos durante el primer año en el primer grupo (112). Esto se debe, por un lado, a que las causas precipitantes de IC en el primer grupo de pacientes son el síndrome coronario agudo y la fibrilación auricular, causas potencialmente reversibles que si son tratadas correctamente pueden prevenir la su repercusión hemodinámica evitando el desarrollo de IC crónica.

Por otro lado, la presencia de comorbilidades como diabetes, insuficiencia renal crónica, EPOC o enfermedad valvular son mucho más frecuentes en pacientes con IC crónica con las implicaciones pronósticas que eso conlleva. Otros factores pronóstico relacionados con la forma de presentación son el shock cardiogénico, con una alta mortalidad intrahospitalaria y en los tres primeros meses, así como el edema agudo de pulmón, con una mortalidad al año en algunas series que alcanza el 40% (112).

El índice de masa corporal (IMC) también parece tener una implicación pronóstica con una relación inversamente proporcional entre el IMC y la mortalidad si bien los límites

de dicha relación no están establecidos (114). Algunos estudios establecen el límite inferior a partir del cual aumenta el riesgo es 25 Kg/m² mientras que otros relacionan un incremento de un 3% de riesgo por cada descenso de un 1Kg/m² en el índice de masa corporal (113). La explicación a estos datos es, no tanto el factor protector del aumento del IMC, sino que la presencia de caquexia o desnutrición con bajo IMC implica un estadio avanzado de la enfermedad.

En cuanto al tabaco, existe en estos pacientes lo que se conoce como paradoja de los fumadores o “smoker’s paradox” ya que, a pesar de que el tabaco es ampliamente reconocido como factor de riesgo cardiovascular independiente, no se ha visto dicha relación con la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Incluso, se ha objetivado una relación inversa en algunos estudios entre mortalidad y dicho factor de riesgo (116).

Otros factores implicados con un mal pronóstico en pacientes con IC en los diferentes estudios han sido el grado funcional de la NYHA, la anemia, sexo masculino, la PCR (proteína C reactiva), ictus previo, hiponatremia, hiperpotasemia, niveles bajos de colesterol o el uso de drogas vasoactivas durante el ingreso (106–108,111,112).

Por lo tanto, la edad, la insuficiencia renal, la TAS<100-120 y los niveles de pro-BNP son factores pronósticos independientes claramente establecidos en pacientes con IC a corto y largo plazo. En cuanto a la forma de presentación, los pacientes con IC con fracción de eyección deprimida (o IC sistólica), descompensación de IC crónica (vs IC de novo) y pacientes que se presentan como shock cardiogénico parecen tener peor pronóstico a largo plazo, así como pacientes con anemia, comorbilidades como diabetes mellitus o EPOC, ictus previo o niveles elevados de PCR al ingreso.

2.8.3. Escalas pronósticas disponibles.

En los últimos años, y a medida que se han ido conociendo los factores implicados en el pronóstico de la IC, uno de los principales objetivos ha sido establecer escalas pronósticas predictivas de mortalidad en estos pacientes, con el fin de clasificarlos en subgrupos de riesgo y adecuar el manejo en función de la gravedad y el riesgo.

La más importante de todas ellas es la escala de Seattle o The Seattle Heart Failure Model. Esta escala, publicada en el año 2006, fue creada en una cohorte de 1125 pacientes

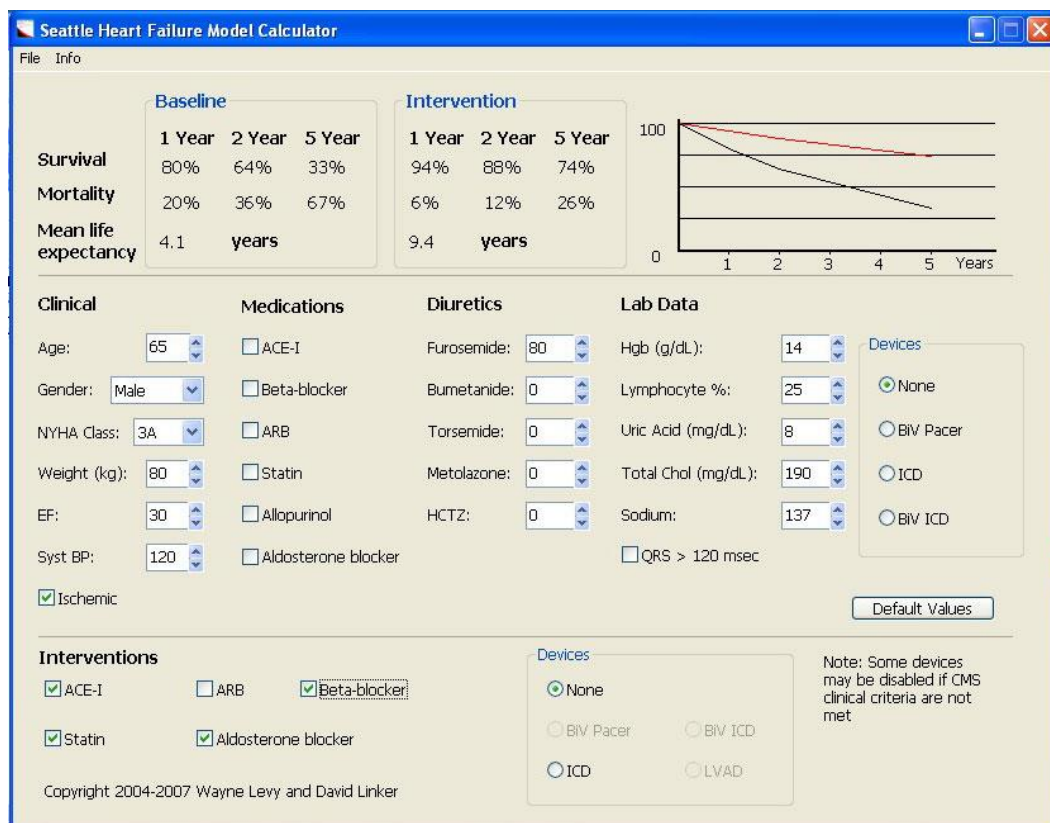


Ilustración 12. Seattle Heart Failure Model. Tomado de www.seattleheartfailuremodel.org

(perteneciente a la base de datos del estudio PRAISE1) y validada posteriormente en 5 cohortes (ELITE2, Val-HeFT, UW, RENAISSANCE, IN-CHF) con un total de 9942 pacientes y un seguimiento de 17.307 personas-año (114). Hasta ese momento se habían creado otras escalas que, o bien, requería mediciones difíciles de realizar a pie de cama como el consumo máximo de oxígeno, medidas invasivas hemodinámicas o bien no habían sido validadas en otras cohortes.

Las variables incluidas en dicho modelo son la edad, el sexo, grado funcional de la NYHA, el peso, la fracción de eyección, TAS, hemoglobina, linfocitos, ácido úrico, colesterol, sodio, la presencia de dispositivos intracardiacos y la medicación basal del paciente, así como la administrada en urgencias.

Las principales limitaciones de este modelo son:

1. Está desarrollado y validado en pacientes ambulatorios o pacientes de estudios observacionales por lo que no puede ser generalizado para pacientes hospitalizados o pacientes con importantes comorbilidades.
2. No existen detalles en cuanto a las dosis administradas de medicamentos con la importancia pronóstica que eso conlleva.

3. La gran mayoría de pacientes presentan IC sistólica por lo que no es extrapolable a todos los pacientes con IC.
4. Una de las variables incluidas en dicho modelo es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo para lo cual es necesario realizar un ecocardiograma.

Otra de las grandes series publicadas que ha dado lugar a numerosos estudios posteriores, incluyendo la creación de escalas de riesgo, es el registro OPTIMIZE-HF. Un registro nacional realizado en 259 hospitales de EEUU, con un total de 48612 pacientes. El objetivo era evaluar el uso de las guías terapéuticas en pacientes con IC. Posteriormente se intentó desarrollar un modelo predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados (116). Para ello tras realizar el análisis multivariable se detectaron 18 variables de las 45 posibles como predictoras de riesgo. En base a estas variables se generó un normograma predictor de riesgo en el que se asignaba diferente puntuación en función del factor de riesgo que presentase el paciente:

Table 5 Risk-Prediction Nomogram													
Age, yrs	Score	Heart Rate, beats/min	Score	SBP, mm Hg	Score	Sodium, mEq/l	Score	SCR, mg/dl	Score	Primary Cause of Admission	Score	LVSD	Score
20	0	65	0	50	22	110	13	0	0	HF	0	No	0
25	2	70	1	60	20	115	11	0.5	2	Other	3	Yes	1
30	3	75	1	70	18	120	9	1	5				
35	5	80	2	80	16	125	7	1.5	7				
40	6	85	3	90	14	130	4	2	10				
45	8	90	4	100	12	135	2	2.5	12				
50	9	95	4	110	10	140	0	3	15				
55	11	100	5	120	8	145	2	3.5	17				
60	13	105	6	130	6	150	4						
65	14	110	6	140	4	155	6						
70	16			150	2	160	8						
75	17			160	0	165	10						
80	19					170	12						
85	20												
90	22												
95	24												

Ilustración 13. Modelo predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados. Tomado de Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2008 Jul;52(5):347–56.

La principal limitación de este estudio es que sólo evalúa el riesgo de mortalidad intrahospitalaria por lo que no es aplicable para valorar el riesgo de mortalidad en urgencias, pacientes ambulatorios o mortalidad a largo plazo. Otra limitación es la ausencia de validación en otras series.

En el año 2012 se publicó otro modelo de estratificación de riesgo basado en la serie del estudio HF-ACTION, una cohorte de 2331 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica, grado funcional de la NYHA II-IV y fracción de eyección del ventrículo

izquierdo < 35%. El objetivo primario era probar la seguridad y eficacia del ejercicio físico a largo plazo (117). Basándose en dicha serie se analizaron los factores de riesgo relacionados con la mortalidad por cualquier causa u hospitalización (end point primario).

Score element	Risk score points
CPX duration	65-(2.2×duration [min])
Symptom stability	
Much worse/slightly worse	15
Much better/slightly better	8
No change/no symptoms	0
Blood urea nitrogen	
0-19	0
20-39	3
40-59	7
60-79	10
80+	14
Male sex	6

Ilustración 14. Modelo predictivo del estudio HF-ACTION. Tomado de O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors Related to Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure With Systolic Dysfunction: The HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail.* 2012 Jan 1;5(1):63–71

Entre los predictores de riesgo más importantes en este estudio se encontraban la resistencia de ejercicio cardiovascular con una reducción de la mortalidad de un 8% por cada minuto extra de ejercicio. Otras variables relacionadas con la mortalidad fueron: la escala KCCQ Symptom Stability Score en la cual los pacientes puntúan la sintomatología del 1 al 5, los niveles de BUN y el sexo masculino. Con dichos resultados se generó un modelo de riesgo multivariable de mortalidad, dando una puntuación a cada variable y calculando el riesgo de mortalidad en función de la puntuación total obtenida. Las

principales limitaciones de este estudio eran: el estrecho marco de aplicación ya que se trata de pacientes con características muy concretas (ambulatorios, con IC sistólica, FE<35%), por lo que quedarían excluidos pacientes hospitalizados o con IC diastólica. Otra de las limitaciones fue la limitación de muchos pacientes para realizar los test de ejercicios en función de su situación basal y la ausencia de validación externa.

Posteriormente se han mantenido los intentos por establecer escalas de riesgo de mortalidad como el ADH/NT-proBNP risk score para predecir la mortalidad al año en pacientes con IC avanzada, o la escala basada en el estudio MAGGIC. Este último es un metanálisis de 30 estudios con más de 39.000 pacientes (118,119). La principal limitación del primero de ellos es que se realizó en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca avanzada, por lo que no son representativos de la población, y que requería mediciones no accesibles en todos los centros ni situaciones como los niveles de pro-BNP. En cuanto al segundo de ellos, su limitación más importante es que al tratarse de un metanálisis existía discrepancia en cuanto a criterios de inclusión o tasas de mortalidad entre los diferentes estudios y la ausencia de validación externa de dicho modelo.

Tal es la necesidad por conseguir escalas sencillas aplicables en los servicios de urgencias, que se están incrementando en los últimos años los esfuerzos y el número de publicaciones orientados a tal fin. En agosto de 2016, se ha publicado un modelo predictivo para valorar el riesgo de fallecimiento a los 3 días en pacientes con IC descompensada atendidos en los servicios de urgencias (120). Se incluyeron 3640 pacientes de un total de 6.597 pacientes de la base de datos del grupo EAHFE. Las variables relacionadas con la mortalidad a los 3 días fueron la edad ≥ 75 años, grado funcional de la NYHA, TAS < 110 mmHg, SatO₂ $< 90\%$, hiponatremia, necesidad de tratamiento inotrópico o vasopresor, así como el uso de ventilación mecánica no invasiva. Asignando una puntuación a la presencia o no de cada variable, dicho modelo clasifica a los pacientes en función del riesgo de muerte a los 3 días.

Lo que es evidente es que cada vez más, los esfuerzos van orientados a establecer herramientas aplicables en los servicios de urgencias y centros de atención primaria con el fin de decidir el destino de estos pacientes y el correcto manejo inicial de los mismos.

3. HIPOTESIS. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

3.1. IMPORTANCIA DE LOS SERVICIOS DE URGENCIAS EN EL NUEVO MODELO INTEGRAL

El aumento de la esperanza de vida, la cronicidad de la enfermedad y los costes, tanto directos como indirectos derivados de dicha enfermedad y del cuidado de los pacientes, hacen que la IC sea un problema creciente no sólo en términos de calidad de vida y morbilidad sino también en términos económicos. Los costes más importantes en relación con la IC derivan de la hospitalización de dichos pacientes (121). Esto es importante ya que el 80% de las hospitalizaciones por IC en EEUU son en pacientes mayores de 65 años beneficiarios del Medicare con el gasto público asociado que eso conlleva (122). En dicho país, los ingresos anuales en relación con la descompensación de pacientes con IC han aumentado de 877.000 en 1996 (123) a un total de 1.099.000 ingresos anuales en 2010 (124) con unos costes estimados de 39,2 billones de dólares. Esto incluye costes relacionados con los cuidados sanitarios, medicación y pérdida de productividad. Las previsiones para el año 2030 son de un incremento del 120 % con respecto a 2013 (21). En España no disponemos de datos económicos fiables, pero si sabemos que el número de ingresos por descompensación se sitúa alrededor de 80.000 ingresos anuales (125), lo que nos da una idea de la magnitud del problema.

La principal responsabilidad para la correcta gestión de recursos radica en el personal sanitario. Para mejorar la gestión y el manejo de dicho síndrome es necesaria una adecuada prevención primaria con la detección precoz de pacientes en riesgo de desarrollar IC. Esto se tiene que llevar a cabo fundamentalmente en centros de atención primaria o consultas externas. Una vez establecida la IC es importante un diagnóstico precoz, la optimización del tratamiento desde estadios iniciales y la valoración del riesgo de mortalidad y situación funcional, gestionando así su destino y seguimiento para evitar ingresos y complicaciones posteriores.

El desarrollo de nuevas escalas pronósticas aplicables en los servicios de urgencias y centros de atención primaria supondría una importante herramienta de ayuda para este fin.

3.2. LA NECESIDAD DE NUEVAS ESCALAS PRONOSTICAS.

Como ya se ha comentado un nuevo modelo predictivo, aplicable de forma universal, supondría un gran avance de cara al manejo de los pacientes con IC. Generar un modelo

que clasificase a los pacientes en función de su pronóstico vital permitiría intensificar el tratamiento en los pacientes de mayor riesgo, así como dar de alta y realizar un seguimiento ambulatorio con garantías a pacientes de bajo riesgo.

Uno de los principales objetivos de aplicación de dichos modelos predictivos son los servicios de urgencias, ya que suponen la puerta de entrada de muchos de estos pacientes (tanto descompensaciones de pacientes con IC crónica como IC de novo) y es donde se decidirá el tratamiento inicial, el destino de los mismos (seguimiento ambulatorio vs hospitalización) y el seguimiento posterior con las implicaciones pronósticas que eso conlleva. Por lo tanto, es sorprendente que, a pesar de la importancia de los servicios de urgencias, no se hayan desarrollado modelos predictivos de mortalidad aplicables en estos servicios. La gran mayoría de los modelos se ha generado en pacientes hospitalizados o ambulatorios por lo que no sabemos si dichos modelos serían aplicables a pacientes atendidos en los servicios de urgencias.

3.2.1. Limitaciones de un modelo predictivo universal: ¿es viable?

El problema es que a pesar de los esfuerzos que se están realizando en los últimos años, y a la vista de lo expuesto previamente en relación a los factores de riesgo y los modelos pronósticos generados hasta ahora, son evidentes las múltiples limitaciones existentes en estos modelos. Para que un modelo predictivo pueda ser aplicado de forma universal requeriría:

-Fácil aplicación según las variables disponibles. Muchos son los modelos predictivos generados, pero pocos aquellos a partir de variables clínicas sencillas, accesibles en cualquier centro y de fácil aplicación en entornos como Servicios de Urgencias o Centros de Atención Primaria. En muchas de las escalas o modelos generados, se necesitan datos como la fracción de eyección ventricular o los péptidos natriuréticos, no disponibles en muchos centros. Es necesario simplificar al máximo estos modelos para que sean aplicables tanto en centros de atención primaria como en los servicios de urgencias. La limitación en este sentido es que supondría prescindir del valor pronóstico de factores de riesgo independientes de mortalidad ampliamente demostradas como los niveles de troponinas, el pro-BNP o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

-Aplicación universal: un aspecto no menos importante es la necesidad de crear un modelo o score aplicable a todos los pacientes con IC. Muchos de los estudios se centran

en pacientes con IC sistólica, pacientes con enfermedad avanzada o IC crónica exclusivamente. En los servicios de urgencias, en ocasiones, es difícil establecer a priori si se trata de una IC sistólica o con fracción de eyección conservada, así como el grado de enfermedad del paciente si no se dispone de informes previos (situación muy frecuente en nuestro medio por la gran movilidad de pacientes). Por lo tanto, es fundamental generar un modelo predictivo de riesgo que sea aplicable de forma generalizada a todos estos pacientes.

En relación a esto, una revisión realizada por Gheorghiade M. et al. en el Journal of the American College of Cardiology (126), sugería la clasificación de los pacientes según perfiles clínicos con el fin de establecer una orientación pronóstica de los pacientes con IC en los servicios de urgencias y decidir su destino en función de dichos datos.

Table 5 Clinical Profiles			
Clinical Presentation	Incidence *	Characteristics	Targets† and Therapies‡
Elevated BP (above 160 mm Hg)	~25%	Predominantly pulmonary (radiographic/clinical) with or without systemic congestion. Many patients have preserved EF.	Target: BP and volume management Therapy: vasodilators (e.g., nitrates§, nesiritide, nitroprusside) and loop diuretics
Normal or moderately elevated BP	~50%	Develop gradually (days or weeks) and are associated with systemic congestion. Radiographic pulmonary congestion may be minimal in patients with advanced HF.	Target: volume management Therapy: loop diuretics ± vasodilators
Low BP (<90 mm Hg)	<8%	Mostly related to low cardiac output and often associated with decreased renal function.	Target: cardiac output Therapy: inotropes with vasodilatory properties (e.g., milrinone, dobutamine, levosimendan); consider digoxin (intravenous and/or orally) ± vasopressor medications ± mechanical assist devices (e.g., IABP)
Cardiogenic shock	<1%	Rapid onset. Primarily complicating acute MI, fulminant myocarditis, acute valvular disease.	Target: improve cardiac pump function Therapy: inotropes ± vasoactive medications ± mechanical assist devices, corrective surgery
Flash pulmonary edema	3%	Abrupt onset. Often precipitated by severe systemic hypertension. Patients respond readily to vasodilators and diuretics.	Target: BP, volume management Therapy: vasodilators, diuretics, invasive or NIV, morphine¶
ACS and AHFS	~25% of ACS have HF signs/symptoms	Rapid or gradual onset. Many such patients may have signs and symptoms of HF that resolve after resolution of ischemia.	Target: coronary thrombosis, plaque stabilization, correction of ischemia Therapy: reperfusion (e.g., PCI, lytics, nitrates, antiplatelet agents)
Isolated right HF from pulmonary HTN or intrinsic RV failure (e.g., infarct) or valvular abnormalities (e.g., tricuspid valve endocarditis)	?	Rapid or gradual onset due to primary or secondary PA hypertension or RV pathology (e.g., RV infarct). Not well characterized with little epidemiological data.	Target: PA pressure Therapy: nitrates, epoprostenol, phosphodiesterase inhibitors, endothelin-blocking agents, coronary reperfusion for RV infarcts, valve surgery
Post-cardiac surgery HF	?	Occurring in patients with or without previous ventricular dysfunction, often related to worsening diastolic function and volume overload immediately after surgery and the subsequent early post-operative interval. Can also be caused by inadequate intra-operative myocardial protection resulting in cardiac injury.	Target: volume management, improve cardiac performance (output) Therapy: diuretic or fluid administration (directed by filling pressures and cardiac index), inotropic support, mechanical assistance (IABP, VAD)

Adapted and modified, with permission, from Gheorghiade et al. (5). *Of all AHFS admissions. †Treating etiology or precipitant is of equal or greater importance (e.g., arrhythmia, ACS, infection). ‡Represents initial therapies for early management and should be tailored to each patient's unique presentation. §Probably preferred in patients with ACS or history of CAD. ||Its incidence may be related to the definition used (clinical versus radiographic). ¶Avoid if retaining CO₂.
ACS = acute coronary syndromes; AHFS = acute heart failure syndromes; HTN = hypertension; IABP = intra-aortic balloon pump; MI = myocardial infarction; NIV = noninvasive ventilation; PA = pulmonary artery; RV = right ventricle; VAD = ventricular assist device.

Ilustración 15. Perfiles clínicos en pacientes con IC. Tomado de Gheorghiade M¹, Pang PS. Acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol. 2009 Feb 17;53(7):557-73.

-Validación: otra de las limitaciones de los estudios disponibles es que la gran mayoría no han sido validados en cohortes externas a la que han sido generados. Es decir, la gran mayoría, a raíz de una cohorte ya disponible estudian los factores de riesgo de mortalidad y desarrollan dicha escala en función de la relación de dependencia entre las variables

pronósticas y la variable mortalidad, sin la validación posterior en otras series ajenas al estudio.

En resumen, es necesario el desarrollo de nuevos modelos pronósticos en pacientes con IC. Por todo lo expuesto anteriormente, los esfuerzos para la creación de nuevas escalas pronósticas deberían ir dirigidos, no tanto a la creación de escalas con una alta precisión pronóstica, complejas y que incluyan múltiples variables, sino a la creación de escalas de fácil aplicación que nos permitan orientar el destino o derivación de los pacientes con IC desde la evaluación inicial.

3.3. HIPOTESIS

La evaluación de las variables pronósticas de mortalidad de la IC, que sean sencillas y accesibles en servicios de urgencias y centros de atención primaria, sería de gran utilidad para la atención integral de los pacientes con IC.

La realización de un estudio piloto de la población que acude a un servicio de Urgencias Generales de Madrid y su posterior estudio en una cohorte nacional representativa con casuística suficiente, permitirá determinar la factibilidad de generar un modelo predictivo de supervivencia/mortalidad de fácil uso en clínica con pocos recursos/datos disponibles y permitirá una rápida toma de decisiones.

El objetivo del estudio es identificar las variables pronósticas de mortalidad en una cohorte de pacientes con IC representativa de la población, utilizando variables accesibles en los servicios de urgencias. Posteriormente con dichas variables generar un modelo predictivo y validarlo en una cohorte externa y, en caso de no ser aplicable, establecer las limitaciones del estudio y las pautas para generar nuevos modelos predictivos en estudios posteriores.

4.MATERIAL Y METODOS

El estudio fue diseñado en dos fases diferentes que se describen a continuación:

1. Una primera fase cuyos objetivos eran:
 - a. la descripción del patrón de mortalidad en pacientes atendidos en un servicio de urgencias con diagnóstico de IC y
 - b. la creación de un modelo predictivo basado en la identificación de factores pronósticos en relación con la mortalidad al año y a los cinco años.
2. Una segunda fase, cuyo objetivo era la validación de dicho modelo en una cohorte multicéntrica de pacientes que acudieron a los servicios de urgencias con diagnóstico de IC.

4.1. FASE 1: IDENTIFICACION DE FACTORES PRONOSTICO Y GENERACION DE UN MODELO PREDICTIVO

4.1.1. Objetivos:

1. **Objetivo primario:** describir el patrón de mortalidad (proporción de pacientes fallecidos) en la cohorte de estudio, en el primer año y subsiguientes 5 años desde el ingreso en Urgencias.
2. **Objetivos secundarios:**
 - a. Evaluar la posible correlación entre las características clínicas, radiológicas, analíticas y electrocardiográficas a la admisión en Urgencias con el patrón de mortalidad.
 - b. Explorar la capacidad pronóstica en el primer año y subsiguientes a partir de un modelo multivariable basado en los factores pronóstico objetivados en dicha cohorte.

4.1.2. Metodología

1. **Diseño:** estudio epidemiológico, observacional, retrospectivo y descriptivo del patrón de mortalidad de los pacientes con IC que acudieron a un Servicio de Urgencias, siendo la IC el motivo principal de consulta.

2. **Ambito de estudio:** se seleccionó el Servicio de Urgencias del Hospital de Móstoles, que es referencia para la población de Móstoles y Arroyomolinos, con la intención de elegir una cohorte de estudio representativa de la caracterización de la población de dicha área sanitaria, que presenta una IC y demanda atención urgente.
3. **Determinación del tamaño muestral:** para el objetivo primario del estudio, se calculó que 147 pacientes permitían una correcta evaluación, con un error alfa $< 5\%$ ($p < 0.05$) de extraer conclusiones en la caracterización de la cohorte de estudio diferentes de las de la población diana (pacientes que acuden al Servicio de Urgencias por presentar una IC) considerando que:
 - a. la estimación de población con IC en el área de referencia (teniendo en cuenta los datos epidemiológicos españoles) era de 2392 pacientes y que el 0,17% ingresa anualmente a través del Servicio de Urgencias de su hospital de referencia
 - b. la frecuencia esperada de mortalidad por años es de 25% en el primer año y 75% en subsiguientes.
4. **Sujetos:** se incluyeron en el estudio de forma consecutiva a todos los pacientes que fueron admitidos en el Servicio de Urgencias del Hospital de Móstoles por presentar IC como motivo de consulta. No se establecieron criterios de exclusión para la selección de la cohorte de estudio, puesto que se trata de un estudio epidemiológico descriptivo enfocado en la caracterización de los pacientes con esta patología que acuden al Servicio de Urgencias, independientemente de otras variables.
5. **Criterios de selección:** todos los pacientes tenían que cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.
 - a. Criterios de inclusión: paciente que fue admitido en el Servicio de Urgencias de Móstoles en el período de estudio (Dic 2002- Feb 2003) por presentar ICC.
 - b. Criterios de exclusión: paciente cuyos familiares no deseen otorgar permiso para la entrevista telefónica.
6. **Encuesta:** para el paciente, solamente existía una visita que consiste en una breve encuesta telefónica a sus familiares. Por otro lado, se estimó que serán necesarios tres

meses para realizar las encuestas telefónicas que permitieran la recogida del dato de mortalidad.

7. Variables de estudio.

- Datos sociodemográficos (edad, sexo)
- Presencia de cardiopatía y tipo (valvular, dilatada, isquémica, congénita, hipertensiva)
- IC previa
- FA previa
- Enfermedades concomitantes (HTA, DM, EPOC, tiroides)
- Grado funcional basal- NYHA: I, II, III, IV
- Disfunción sistólica.
- Síntomas a la entrada en urgencias: disnea, ortopnea, disminución de la diuresis, dolor torácico
- Exploración física:
 - Auscultación cardíaca patológica
 - Auscultación pulmonar patológica
 - Presencia de edemas, ascitis.
 - Constantes vitales al ingreso: frecuencia cardíaca, TA.
 - ECG: normal o patológico.
- Rx tórax.
- Analítica: bioquímica, hemograma, gasometría arterial, coagulación.
- Tratamiento previo: IECAs, betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio.
- Tratamiento en urgencias: oxígeno, diuréticos, IECAs, mórficos, nitritos, ARA-2, betabloqueantes, antagonistas del calcio, digoxina, ionotropos, ventilación mecánica.
- Desencadenante de episodio: SCA, HTA, arritmia, abandono de tratamiento, fármacos/tóxicos, transgresión dietética, otros
- Destino del paciente: alta / observación / ingreso
- Tratamiento al alta/ingreso: oxígeno, diuréticos, IECAs, mórficos, nitritos, ARA-2, betabloqueantes, antagonistas del calcio, digoxina, ionotropos, ventilación mecánica.

8. Plan de visitas. Recogida de los datos.

Los pacientes fueron reclutados consecutivamente en el servicio de Urgencias del Hospital de Móstoles en el período de diciembre 2002 a febrero 2003. En el estudio se obtuvo la fecha del fallecimiento, si se había producido, a través de la base de datos informática del hospital. En caso de no disponer de dicho registro, se procedió al contacto telefónico con el paciente o familiares previa obtención del consentimiento informado verbal. La información quedó almacenada en los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) diseñados específicamente para este estudio. El resto de datos fueron recogidos de forma retrospectiva en el Hospital de Móstoles y registrados en el CRD.

El equipo investigador se comprometía a obtener aprobación por escrito del Comité Ético para el protocolo y el formulario de consentimiento informado antes de iniciar la inclusión de pacientes en el estudio según la legislación vigente.

Al ser un estudio observacional, los tratamientos concomitantes y pruebas diagnósticas efectuadas al paciente fueron los convenientes en cada momento a juicio del clínico.

9. Análisis de los datos

Se utilizó para el análisis el paquete estadístico SPSS 10.0. Se realizó un estudio descriptivo habitual de las variables a estudio, mediante el uso de proporciones y variables de entorno central (media, mediana). Se comprobaron los supuestos de normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La correlación bivariable se realizó mediante un análisis de r de Pearson. En todos los casos se consideraron significativos los resultados con $p < 0.05$.

Se realizó un estudio de regresión lineal entre el grupo de defunción y las variables continuas y regresión logística entre múltiples variables binarias para generar el modelo predictivo multivariable.

10. Consideraciones prácticas.

a. Monitorización del estudio

El estudio fue monitorizado y supervisado a fin de evaluar si se realizaba una correcta recogida de datos, por parte de un miembro independiente del servicio que actuó como monitor, para un 20% de casos incluidos.

b. Archivo de la documentación

La documentación se archivó en las dependencias del Servicio de Urgencias del Hospital Severo Ochoa. El archivo se realizó en un armario con llave y con acceso restringido a los investigadores del estudio.

11. Acontecimientos adversos

En caso de que el investigador detectase algún acontecimiento adverso grave debido a cualquier fármaco, debería notificarlo al Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia a través del Sistema de Tarjeta Amarilla.

12. Consideraciones éticas.

Se guardaron las normas de seguridad y confidencialidad propias de este tipo de estudios. El anonimato del paciente se mantuvo en todo momento, para lo cual, los datos facilitados fueron incorporados a un fichero automatizado de carácter confidencial, conforme a los términos establecidos en la L.O. 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

A fin de mantener la absoluta confidencialidad de los datos del paciente, no se recogió ningún dato del paciente que pudiese identificarlo. De este modo, únicamente se asignó un código a cada paciente, correspondiente al número de reclutamiento correlativo del centro. El investigador por su parte mantuvo para su propio uso (adjunta al CRD) una tabla de correspondencias entre las identidades de los pacientes y sus códigos, a fin de posibilitar su monitorización.

La historia clínica, así como la información recogida para cada paciente podía ser revisada además de por los investigadores, por personal cualificado de las autoridades sanitarias, manteniéndose en todo momento la confidencialidad sobre los detalles y el nombre del paciente.

El presente estudio analizó de forma retrospectiva una población de estudio para caracterizarla desde el punto de vista epidemiológico. Por tanto, evidentemente no existe aleatorización ni es un estudio de intervención. Cumpliendo la ley para la realización de estudios observacionales no-EPAs, la presentación de este protocolo a un Comité Ético se consideraba necesaria de acuerdo a lo estipulado en la nueva Ley de regulación de Estudios Postautorización. El investigador principal presentó este protocolo al CEIC del Hospital de Móstoles para su revisión.

Se solicitó a todos los pacientes, cuyos datos se obtuvieron vía telefónica, su consentimiento informado para participar en este estudio previamente a la recogida de ningún dato (Anexo 3).

13. Consideraciones legales

Condiciones de realización. La realización del estudio se desarrolló de acuerdo con las normas sanitarias, éticas y de buena práctica aplicables

Informes. El equipo investigador se comprometió a colaborar e informarse recíprocamente en relación con el proyecto, su seguimiento y los resultados del mismo.

Propiedad de los resultados. La propiedad de los datos y resultados corresponden al Servicio de Urgencias del Hospital de Móstoles, cuyos derechos de propiedad industrial y/o intelectual y utilización se reserva.

Compensación. No existió compensación económica alguna a ningún miembro del equipo investigador ni a los pacientes participantes en el estudio.

Confidencialidad. El equipo investigador se obligaba al tratamiento confidencial de toda la información obtenida durante la realización del proyecto, así como de los resultados del mismo, hasta que fuesen hechos públicos en los foros científicos correspondientes. En consecuencia, no facilitarían a terceros datos o contenidos de la información mencionada, sino era con el consentimiento expreso y escrito y con las condiciones que estableciese el equipo investigador.

Instalaciones sanitarias. Puesto que el estudio era de carácter epidemiológico no encuadrable dentro del grupo de ensayos clínicos ni tampoco estudios postautorización, de acuerdo con la legislación vigente en la CCAA de Madrid según la ORDEN 730/2004, de 30 de junio, de la Consejería de Sanidad y Consumo, por la que se establecen los requisitos para la realización de estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano en la Comunidad de Madrid, no se consideró necesario solicitar la aprobación expresa de la Gerencia del centro.

Cronograma

FASES DEL ESTUDIO	1	3	5	7	9	11	13
Periodo adquisición de datos							
Informatización de los datos							
Depuración y validación de la base de datos							
Análisis de datos							
Elaboración informe de resultados							
Elaboración del Informe final de estudio para publicación							

4.2. FASE 2: VALIDACION EN UNA COHORTE MULTICENTRICA DEL MODELO PREDICTIVO OBTENIDO EN LA FASE 1

4.2.1. Objetivos:

- 1. Objetivo primario:** Validar, en una cohorte multicéntrica, la escala predictiva obtenida en la fase 1 del estudio.
- 2. Objetivo secundario:** realizar un análisis comparativo de los resultados obtenidos en ambas cohortes e identificar los factores pronósticos implicados en dichas diferencias si las hubiera.

4.2.2. Metodología

1. Diseño:

Estudio observacional, de cohortes prospectivo, multicéntrico, sin intervención realizado sobre pacientes que acudían a urgencias hospitalarias por un episodio de IC aguda.

La IC se definió siguiendo los criterios de Framingham estableciéndose el diagnóstico ante la presencia de 2 criterios mayores o uno mayor y dos menores, siempre que de estos últimos se haya descartado otra causa.

Se reclutó de forma consecutiva a los pacientes que acudieron a los servicios de urgencias de varios hospitales de la geografía española durante un mes por un episodio de ICA y se les realizó un seguimiento durante 30 días y al año siguiente a su asistencia.

Parte de las variables se recogió de forma retrospectiva con la información que constaba en la historia clínica, así como de la anamnesis que se realizó durante la estancia en el SUH. Por otra parte, las variables relacionadas con el episodio agudo, se recogieron de forma prospectiva, al igual que el seguimiento, que se hizo mediante contacto telefónico y consultando la historia clínica hospitalaria y de atención primaria.

2. Variables del estudio:

- a. Mortalidad a los 30 días.** Es la mortalidad que ocurre en los primeros 30 días tras su consulta al SUH por ICA, independientemente de la causa. Dentro de esta va incluida la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a los 7 días.

Estas variables se calcularán con el seguimiento y a partir de la fecha de defunción.

- b. Mortalidad anual. Es la mortalidad en el primer año tras la asistencia del paciente que originó su inclusión en el estudio. Esta mortalidad engloba a las anteriores.
- c. Identificar factores de riesgo de mortalidad en dicha cohorte y generar un modelo predictivo multivariable.
- d. Aplicación en esta cohorte de la escala predictiva obtenida en la fase 1 y valoración de la concordancia de los resultados obtenidos en dicha escala con la mortalidad obtenida en la cohorte de estudio.
- e. En caso de existir diferencias entre los resultados obtenidos en ambas cohortes, identificación de los factores pronósticos implicados en dichas diferencias.

3. Criterios de selección.

a. Criterios de inclusión:

- i. Pacientes mayores de 18 años
- ii. Consulta en el SUH por un episodio de IC definida por los criterios de Framingham.
- iii. Que diesen su consentimiento para participar en el estudio.

b. Criterios de exclusión:

- i. Pacientes a los que no se les pudiese realizar el seguimiento.
- ii. Paciente en los que el diagnóstico principal de alta hospitalaria no fuese el de IC.
- iii. Pacientes con ICA en el seno de un síndrome coronario agudo con elevación del ST en el ECG.

4. Tamaño muestral y técnica de muestreo.

Se hizo un muestreo consecutivo de todos los pacientes que acudieron a los servicios de urgencias de los hospitales participantes, durante el mes asignado por la aleatorización, y que cumpliesen los criterios de inclusión. A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento para la participación.

La muestra se calculó para un riesgo en los no expuestos del 8% de mortalidad a los 30 días, un riesgo relativo esperado de 2, un error alfa del 5% y una potencia del 80% con lo

que serían necesarios 566 individuos. Teniendo en cuenta que podía haber un 10% de pérdidas durante el seguimiento, el tamaño mínimo de muestra necesario era de 622 individuos. Este tamaño de muestra nos permitiría detectar diferencias en la mortalidad anual con una potencia del 80% y un riesgo relativo de 2.

Para la cohorte de validación era necesario un tamaño del 40% de la de elaboración, lo que suponía un tamaño mínimo necesario de 249 individuos. Los datos identificativos de los pacientes fueron codificados y estuvieron solo a disposición del investigador principal de cada centro, que los manejó con la máxima confidencialidad.

5. Variables.

Se agruparon en distintos bloques según se describe a continuación.

Bloque 1. Datos de filiación. Dentro de este bloque se recogieron varios datos sobre la identificación del paciente para minimizar las pérdidas en el seguimiento. Las variables fueron: número de registro, código de hospital, número de historia clínica del paciente en su centro de referencia, número identificativo del paciente, iniciales, fecha de inclusión, fecha de nacimiento, sexo y edad.

Bloque 2. Datos del triage en el servicio de urgencias. En este bloque se incluyeron datos sobre el nivel de prioridad asignado por el triage, el peso y la talla estimados del paciente, cifras de presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación arterial de oxígeno y temperatura. Otro dato que se consignó fue si el traslado del paciente al servicio de urgencias hospitalario fue medicalizado o no medicalizado.

Bloque 3. Antecedentes de patología previa del paciente. Aquí se recogieron los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo), enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, arteriopatía periférica, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca previa) y enfermedad no cardiovascular (demencia, tumores, cirrosis hepática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Si existían ingresos previos por ICA se recogió la fecha del último. Otros datos que incluídos en este bloque fueron si el paciente disponía de una ecocardiografía previa y si es así, el tipo de disfunción detectada (sistólica, diastólica o desconocida) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se recogió la puntuación sobre la dependencia funcional basal calculada mediante el índice de Barthel y el grado funcional basal para disnea según la

escala de la New York Heart Association (NYHA). Por último, se consignaron datos sociales del paciente fundamentales en los ancianos, como la presencia de incontinencia, algún déficit sensorial (hipoacusia y/o déficit visual), con quien vivían y si habían sufrido caídas en los 6 meses previos.

Bloque 4. Datos sobre el episodio agudo. En este bloque se recogieron datos sobre el episodio actual de insuficiencia cardiaca aguda.

- El tipo de ICA según la clasificación clínica del episodio (edema agudo de pulmón hipertensiva, ICA no hipotensiva, hipotensiva sin shock, hipotensiva con shock, ICA derecha aislada e ICA asociada a síndrome coronario agudo).
- Los síntomas congestivos y de bajo gasto incluidos dentro de los criterios clínicos de Framingham.
- El grado funcional para disnea según la escala de la NYHA y la puntuación sobre la dependencia funcional (índice de Barthel) del episodio agudo. Dentro de este bloque se registraron, si es conocido, el factor precipitante del cuadro de ICA.

Bloque 5. Tratamiento del paciente. En este bloque se recogieron datos sobre el tratamiento que el paciente recibía en su domicilio relacionado con la patología cardiovascular o pulmonar crónica. También se recogieron los datos del tratamiento puesto en su atención inicial y durante su estancia en el servicio de urgencias.

Bloque 6. Pruebas complementarias. En este bloque se recogieron los datos de los principales parámetros analíticos realizados en el servicio de urgencias y el resultado del electrocardiograma.

El electrocardiograma se fotocopió y se envió al centro de referencia para que fuese interpretado por dos médicos diferentes con experiencia en su lectura.

Bloque 7. Fin del episodio. En este bloque se recogieron los datos finales del episodio de ICA, alta a su domicilio o ingreso en el hospital. El ingreso se consideró cuando el paciente pasaba a una unidad de corta estancia, a una planta convencional de hospitalización, o bien a una unidad de vigilancia intensiva o coronarias y si lo hace desde la primera atención o desde la unidad de observación.

Bloque 8. Seguimiento. En este bloque se recogieron las variables relacionadas con el seguimiento precoz y anual, el cual se realizó mediante contacto telefónico o consultando la historia antigua del paciente. El seguimiento precoz se realizó entre los 30 y los 60 días tras la asistencia a urgencias, se consignó la fecha en que se realizó el contacto, la fecha del alta si el paciente ingresó y luego la mortalidad y/o el reingreso o reconsulta al SUH

y la fecha en la que se produjo. En el caso de que el paciente hubiese fallecido si había sido durante el ingreso hospitalario.

A partir del año de la asistencia en la que se incluyó al paciente en el estudio, se recogieron los datos del seguimiento anual donde se consignará la fecha del contacto y la de la muerte si se había producido.

6. Recogida y análisis de los datos.

Se realizó una base de datos informatizada y los datos se introdujeron en el centro coordinador.

El análisis de los datos se dividió en varias fases:

-Análisis univariante destinado a la descripción de las variables en la población. Las variables cualitativas se describieron como número y porcentaje con su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y las cuantitativas con la media, la desviación estándar y la mediana con el rango intercuartil.

-Análisis bivalente. Se realizaron comparaciones mediante la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la T-student para muestras independientes cuando se trató de comparar dos grupos y mediante el ANOVA cuando la comparación fue entre más de dos grupos. Para el control de las variables que pueden actuar como confundidoras se realizó un análisis estratificado. En el caso de que alguna variable no siguiese una distribución normal se utilizaron las pruebas no paramétricas correspondientes.

-Análisis multivariante. Se realizó mediante regresión logística usando como variables dependientes la mortalidad intrahospitalaria, la mortalidad a los 30 días, el reingreso a los 30 días y una variable combinada de la mortalidad más el reingreso a los 30 días. Se usó un método de selección por pasos hacia atrás (Backward Step) usando la prueba de razón de verosimilitud para ver la significación del modelo.

-Análisis de supervivencia. Se estimaron las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, usando para la comparación de los grupos la prueba de Mantel-Haenszel (LogRank). Por el método de riesgos proporcionales de Cox se calcularon las tasas de riesgo usando un método de selección por pasos hacia atrás (Backward Step) aplicando la prueba de la razón de la verosimilitud para ver la significación del modelo. Previamente se realizó un modelo exploratorio para la preselección de variables en base a los resultados de regresiones de Cox con una sola variable independiente y se

introdujeron en el análisis multivariante aquellas con un valor de $p < 0,30$. En el caso de que la muerte sea por una causa no vascular, ese dato se considerará como censurado.

-Validación del modelo. Se realizó una validación de la escala pronóstica obtenida en la fase I del estudio en la población correspondiente al estudio multicéntrico de la fase II. Se calcularon la sensibilidad, especificidad y se dibujaron las correspondientes curvas ROC.

7. Compromiso de confidencialidad.

Se guardaron las normas de seguridad y confidencialidad propias de este tipo de estudios. El anonimato del paciente se mantuvo en todo momento, para lo cual los datos facilitados fueron incorporados a un fichero automatizado de carácter confidencial, conforme a los términos establecidos en la L.O. 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. A fin de mantener la absoluta confidencialidad de los datos del paciente, no se recogió en el CRD (cuaderno de recogida de datos) ningún dato del paciente que pudiese identificarlo. De este modo, únicamente se asignó un código a cada paciente, correspondiente al número de reclutamiento correlativo. El investigador por su parte mantuvo para su propio uso (adjunta al CRD) una tabla de correspondencias entre las identidades de los pacientes y sus códigos, a fin de posibilitar su monitorización.

Se solicitó a todos los pacientes su consentimiento informado para participar en este estudio previamente a la recogida de ningún dato (Anexo 3).

5.RESULTADOS

5.1. FASE 1: IDENTIFICACION DE FACTORES PRONOSTICO Y GENERACION DE UN MODELO PREDICTIVO.

El número de pacientes incluidos en esta fase fue de 144. La media de edad del total de pacientes fue de 77,45 años, con una mediana de 79 años y un cuartil 75 de 86 años (un 25% de los pacientes era mayor de 86 años cuando ingresaron en urgencias) disminuyendo la media de edad al aumentar la supervivencia. La desviación típica fue de 12,6 con un máximo de 97 años y mínimo de 12. El 69,23 % de los pacientes era mayor de 75 años. El 64% de los pacientes eran mujeres y el resto varones.

Categoría	Variable	No	Si	%
ANTECEDENTES	HTA	53	91	63,19
	DM	94	48	33,80
	EPOC	111	33	22,92
	ENF TIROIDES	16	128	88,89
	DISCAPACIDAD	69	56	44,80
	CARDIOPATÍA	50	94	65,27
	FA	69	75	52,08
	IC PREVIA	58	86	59,72
	DISF SISTOLICA	75	69	47,91
	DISF DIASTÓLICA	46	98	68,05

En cuanto a los antecedentes personales, un 63,19% tenía HTA, un 33,8% DM, un 22,92% EPOC, un 88,89% enfermedad tiroidea y un 44,8 % algún grado de discapacidad según el índice de Barthel. Un 65,27% de los pacientes presentaba antecedentes de cardiopatía (valvulopatía, cardiopatía dilatada, isquémica, congénita y/o hipertensiva), un 52,08% fibrilación auricular, un 59,72% episodios previos de IC, un 47,91% disfunción sistólica y un 68,05% datos compatibles con disfunción diastólica.

El grado funcional según la escala de la NYHA se recogió en 70 de los 144 pacientes, presentando la mayoría un grado funcional III (35,7%), seguido de los grados II (31,4%), I (27,1%) y IV (5,7%).

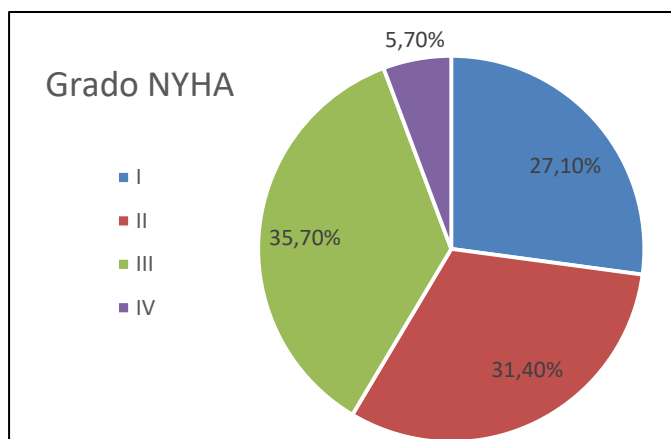


Ilustración 16. Grado funcional de la NYHA cohorte local

El síntoma principal en la mayoría de los pacientes al ingreso fue la disnea, estando presente en 128 de los 144 pacientes (88,89%), seguido de la presencia de edemas en miembros inferiores en 62 pacientes (43,06%), la ortopnea en 47 pacientes (32,64%), el dolor torácico en 28 pacientes (19,58%) y ascitis en 4 pacientes (2,78%).

También se recogieron datos relativos a las constantes vitales. Las medias totales fueron de 140,88 mmHg para la TAS, 71,58 mmHg para la TAD y 99,5 lpm para la frecuencia cardiaca. Un 22,48% de los pacientes tenía una TAS patológica, un 16,28% una TAD patológica y un 27,97% de los pacientes presentaba taquicardia al ingreso.

Categoría	Variable	No	Si	%
Síntomas	DISNEA	16	128	88,89
	ORTOPNEA	97	47	32,64
	EDEMAS	82	62	43,06
	ASCITIS	140	4	2,78
	DOLOR TORÁCCICO	115	28	19,58
Constantes	TAS PATOLÓGIC	100	29	22,48
	TAD PATOLÓGIC	108	21	16,28
	TAQUICARDIA	85	33	27,97

En relación a las pruebas complementarias el 82% de los pacientes presentaba un ECG patológico al ingreso y un 95% una radiografía de tórax patológica.

Categoría	Variable	No	Si	%
Pruebas complementarias	ECG PATOLOGIC	26	118	81,94
	RX. TORAX PATO	7	137	95,13
	GAB	46	98	83,76
	Cr > 1,5	102	30	22,73
	Na < 130	120	13	9,77

En los análisis de laboratorio obtenidos en el servicio de urgencias, la media de creatinina fue de 1,17 mg/dL, sodio (Na) de 136,26 mmol/L, hemoglobina (Hb) de 12,91 g/dL, linfocitos de 1480,5 mm³ y pO₂ de 62,07 mmHg. Cabe destacar que 98 pacientes (83,76%)

presentaban una gasometría basal alterada al ingreso, el 22,73% de los pacientes (N=30) presentaba niveles de Creatinina > 1,50 mg/dL y el 9,77% de los pacientes (N=13) una natremia menor de 130 mEq/L.

El desencadenante del episodio actual de insuficiencia cardíaca era conocido en 100 (69,44%) de los 144 pacientes del estudio. En el resto resultó imposible establecer el

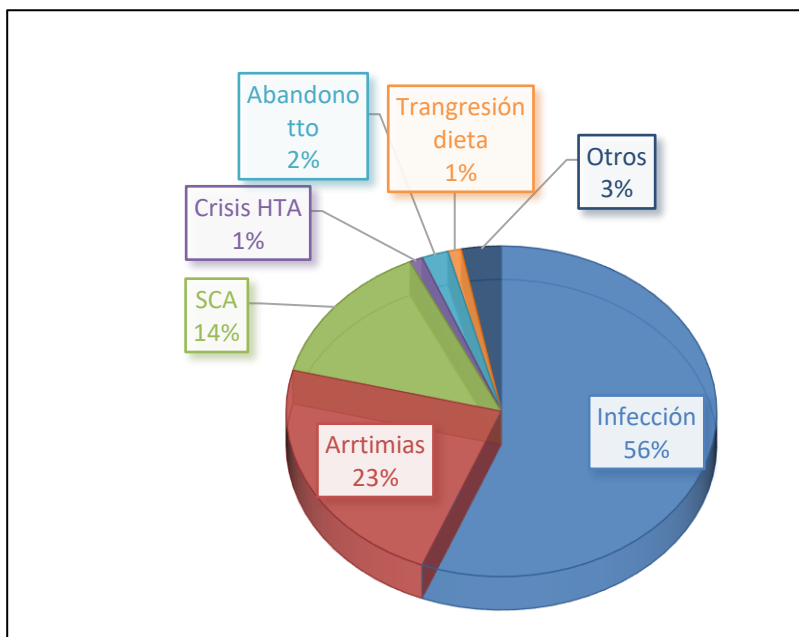


Ilustración 17. Pacientes con desencadenante de IC conocido.

factor desencadenante con la historia clínica. Las principales causas de aquellos pacientes cuyo desencadenante era conocido fueron: los procesos infecciosos en el 56%, seguido de las arritmias en el 23%, síndrome coronario agudo en 14% y otras causas como crisis/emergencia

hipertensiva, abandono del tratamiento, transgresión dietética y otras causas menores con porcentajes del 1%, 2%, 1% y 3% respectivamente.

El tratamiento en urgencias sólo estaba recogido en 25 (17,36%) de los 144 pacientes, siendo el tratamiento con diuréticos el más frecuente. En cuanto al destino de los pacientes, 96 (66,66%) de ellos requirieron ingreso hospitalario, 31 (21,53%) se mantuvieron en observación y 17 (11,8%) fueron dados de alta desde el servicio de urgencias.

5.1.1. Mortalidad: estudio de las variables por subgrupos de mortalidad.

Para estudiar la supervivencia y la influencia de las distintas variables sobre la misma, se clasificó a los 144 pacientes en 4 grupos en función del tiempo transcurrido entre su ingreso en urgencias y su fallecimiento. En concreto, se establecieron los siguientes cuatro grupos:

1. Fallecimiento en los primeros 12 meses transcurridos desde su ingreso en urgencias
2. Fallecimiento entre los 12 a los 36 meses desde su ingreso en urgencias.
3. Fallecimiento entre los 36 a los 60 meses desde su ingreso en urgencias.
4. Tiempo de supervivencia superior a 60 meses.

El 50% (72 pacientes) fallecieron en los 5 años de seguimiento. De estos, el 25% de los pacientes murieron en el primer año transcurrido desde su ingreso en urgencias. El otro 25% de pacientes falleció en los 4 años siguientes. De estos últimos un 15% lo hizo en los primeros 36 meses y un 10% antes de los 5 años. La mitad de los pacientes tuvo un tiempo de supervivencia superior a los 5 años.

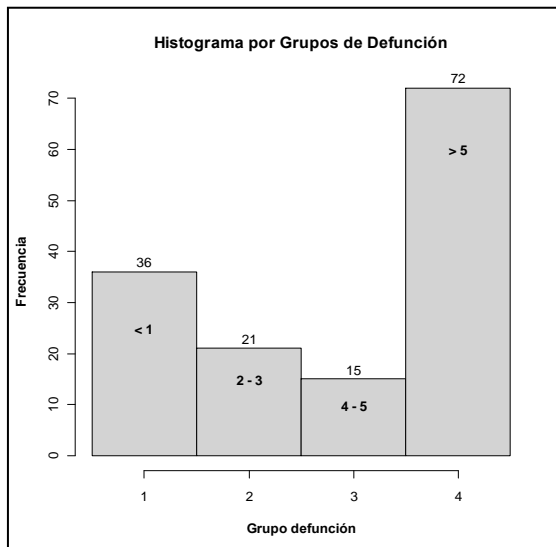


Ilustración 18. Histograma por grupos de defunción.

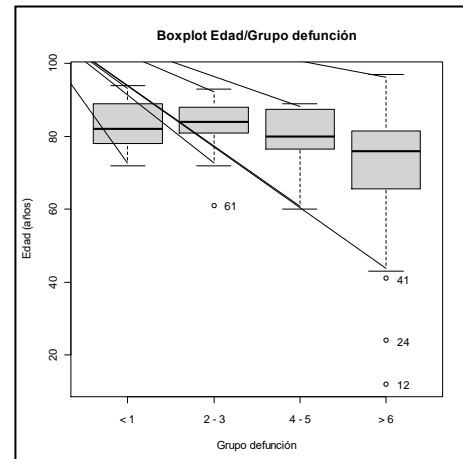


Ilustración 19- Boxplot Edad/Grupo de defunción.

Como ya se ha comentado previamente la media de edad del total de los 144 pacientes incluidos fue de 77,45 años, con una mediana de 79 años, y una desviación típica de 12,6 (máximo de 97 años y mínimo de 12). La media de edad disminuía al aumentar la supervivencia como se puede ver en el boxplot edad/grupo de defunción.

También se ha comentado que el 64% de los 144 pacientes eran mujeres y el resto varones. Si separamos el sexo en función de los 4 grupos establecidos, el grupo de pacientes fallecidos transcurrido el primer año desde su ingreso en urgencias tenía un porcentaje del 55,6% de mujeres, es decir, menor porcentaje de mujeres que el total. En los grupos con tiempo de supervivencia superior a un año y menos de 5 el porcentaje de mujeres fue mayor que en toda la población con 71,4% de mujeres para fallecidos entre los 12 y los 36 meses y el 80% para fallecidos entre los 37 y los 60 meses.

	Grupo defunción				Total población
	1-12 meses	13-36 meses	37-60 meses	"> 60 meses"	
Recuento					
Mujer	20	15	12	45	92
Varón	16	6	3	27	52
Porcentajes					
Mujer	55,6	71,4	80	62,5	63,9
Varón	44,4	28,6	20	37,5	26,1

Tabla 5. Porcentaje hombres/mujeres por grupo de defunción.

En relación a las variables discretas binarias estudiamos la presencia de antecedentes personales como HTA, DM o discapacidad y síntomas clínicos como el aumento de perímetro abdominal, edemas en miembros inferiores, la presencia de taquicardia o una TA sistólica o diastólica patológica al ingreso. También estudiamos datos analíticos como la presencia de gasometría arterial basal patológica y otros datos como la necesidad de tratamiento con nitritos al ingreso o datos compatibles con disfunción diastólica (pero esta vez subdividiendo a la población en los 4 grupos ya mencionado).

Un 50% en el grupo de defunción en los primeros 12 meses tenía antecedentes HTA frente a porcentajes superiores en el resto de grupos (76%, 87 y 61%) y un 22% de pacientes del primer grupo tenía DM frente a porcentajes superiores en el resto de grupos (48%, 60% y 30%). En cuanto a la presencia o no de discapacidad había más porcentaje de pacientes con discapacidad en el primer grupo (61%) frente al resto (53%, 15% y 40%).

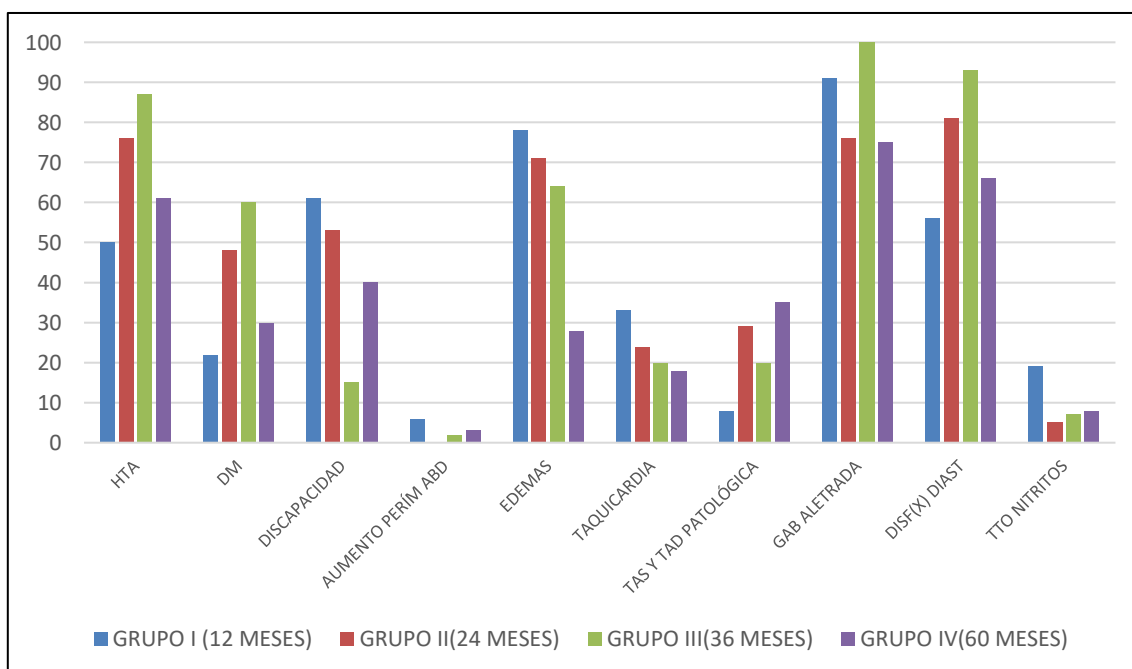


Ilustración 20. Porcentaje variables binarias por grupos de defunción.

En relación a los datos clínicos y analíticos, el aumento del perímetro abdominal estaba presente en el 6% de pacientes del primer grupo de defunción frente a porcentajes nulos o más bajos en el resto (aunque en términos generales los porcentajes eran muy bajos). Otros datos clínicos como la presencia de edemas en miembros inferiores o la taquicardia presentaban mayores porcentajes en los pacientes fallecidos en los primeros 12 meses. Los edemas en miembros inferiores estaban presentes en el 78 % de los pacientes dentro de este primer grupo frente a porcentajes menores en el resto de grupos (71%, 64% y 28%). Del mismo modo el 33% de los pacientes del primer grupo presentaban taquicardia frente al 24%, 20% y 18% para el resto de grupos. Se observó una disminución de ambas variables con el aumento de la supervivencia. No se observó un mayor porcentaje de TA sistólica o diastólica patológica en el primer grupo respecto al resto, con porcentajes del 8, 29, 20 y 35% respectivamente para cada grupo.

El porcentaje de gasometrías basales alteradas fue mayor en el primer y tercer grupo con porcentajes del 91 y 100% respectivamente.).

Un 19% de los pacientes fallecidos en los primeros 12 meses fue tratado con nitritos frente a porcentajes menores en el resto de grupos (5, 7 y 8% respectivamente).

Sólo un 56% de los pacientes del grupo de defunción en los primeros 12 meses desde su ingreso en urgencias tenía datos de disfunción diastólica frente a porcentajes superiores en el resto de grupos (81-93-66%).

A continuación, se realizó un análisis **de regresión binaria de estas variables frente a la variable codificada muerte en el primer año**. Las variables relacionadas con la mortalidad al año con p-valor <0,05 (95% confianza) fueron la edad >75, presencia de discapacidad, Cr (>1,5) y tratamiento con IECAs en urgencias. Al aumentar el intervalo de confianza al 90 % (p<0,10) podíamos incluir a las variables HTA, DM, EPOC, TAS patológica.

Los odds-ratio obtenidos para todas estas variables estaban por encima de 2, lo que implicaba que el riesgo de muerte en el primer año era más de 2 veces superior en función de si las anteriores variables se cumplían o no. El Odd Ratio de TA diastólica patológica fue de 2,64 pero la significación no alcanzaba el 90%.

Categoría	Variable	OR	valor p	1		3		5		>5		Total	
				No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Demográficos	<u>Edad > 75</u>	3,391	0,02	5	30	2	19	3	12	34	38	44	99
Antecedentes	HTA	2,086	0,061	18	18	5	16	2	13	28	44	53	91
	DM	2,121	0,093	28	8	11	10	6	9	49	21	94	48
	EPOC	0,483	0,09	24	12	15	6	13	2	59	13	111	33
	<u>DISCAPACIDAD</u>	2,393	0,036	13	20	8	9	11	2	37	25	69	56
Constantes	TAS PAT	2,941	0,063	32	4	14	7	9	4	45	14	100	29
	TAD PAT	2,640	0,140	33	3	15	5	12	1	48	12	108	21
Pruebas complementarias	<u>Cr > 1,5</u>	2,424	0,046	22	12	16	4	11	3	53	11	102	30
Tratamiento en Urgencias	<u>IECA</u>	3,85	0,036	33	3	16	5	14	1	50	22	113	31

Se estudiaron también las variables con más de dos valores como el desencadenante del episodio de IC. En este sentido la infección fue el principal desencadenante en todos los grupos. Un 50% de pacientes del primer y tercer grupo de defunción así lo padecieron. La mayor diferencia fue con el grupo con tiempo de supervivencia superior a 60 meses en el cual casi un 40% no presentaba desencadenante y el 35% era la infección.

Para las **variables continuas** se realizó un análisis del comportamiento de cada una dentro de cada grupo de defunción, calculando medias, medianas y varianzas así como regresiones lineales entre grupo de defunción y las variables continuas. La media de las variables cuantitativas TA sistólica, TA diastólica y la PO2 fue significativamente menor en el primer grupo con respecto al resto con medias de 129 mmHg para la TAS, 62,65 mmHg para la TAD y 59,27 mmHg para la PO2. Por otro lado la medias de creatinina plasmática fue significativamente mayor en el primer grupo de defunción (1,49 mg/dL).

	Grupo defunción	Estadísticas por grupo					
		Media	Mediana	Varianza	Desv, Típica	Mínimo	Máximo
tas	1-12 meses	129	122,5	635,36	25,2	95	199
	13-36 meses	138,54	129	899,44	29,99	99	183
	37-60 meses	151,2	161	527,7	22,97	120	171
	"> 60 meses"	144,77	140	752,45	27,43	95	213
tad	1-12 meses	62,65	59,5	203,52	14,27	38	103
	13-36 meses	74,69	73	321,9	17,94	50	104
	37-60 meses	73,2	80	214,7	14,65	55	87
	"> 60 meses"	75,77	75	285,66	16,9	49	112
Cr	1-12 meses	1,49	1,2	0,51	0,71	0,7	3,5
	13-36 meses	1,18	1,2	0,1	0,31	0,6	1,7
	37-60 meses	0,98	0,9	0,11	0,33	0,7	1,5
	"> 60 meses"	1,05	0,9	0,13	0,36	0,6	2,4
PO2	1-12 meses	59,27	57,5	194	13,93	38	94
	13-36 meses	64,08	59	419,91	20,5	43	113
	37-60 meses	60,2	63	157,7	12,56	40	73
	"> 60 meses"	64,74	62	315,93	17,78	43	127

Tabla 6. Variables continuas por subgrupos de defunción.

Al realizar **regresiones lineales entre grupo de defunción y las variables continuas** las variables TAD y Cr presentaban nivel de significación > 95% mientras que TAS mostraba

un nivel de significación $> 90\%$. El resto no presenta niveles de significación adecuados de lo que se deduce que los pacientes que murieron durante el primer año posterior a su ingreso en urgencias son los que presentaban menores valores de TAS y TAD y mayores valores de Cr.

	R (coeficiente de regresión)	F (valor del estadístico)	p-valor
tas	16.7	3.655	0.058
tad	21.2	5.923	0.016
fc	3.9	0.176	0.676
Cr	18	4.33	0.039
Na	1.5	0.03	0.863
Hb	0.9	0.011	0.918
Linfocitos	0	0	0.998
PO2	10.4	1.135	0.289

Tabla 7. Regresión lineal entre grupo de defunción y las variables continuas

Gráfico del Modelo Ajustado

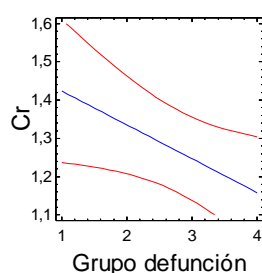


Gráfico del Modelo Ajustado

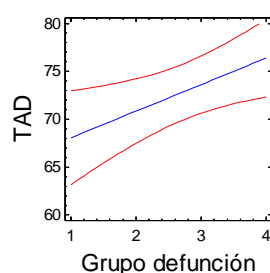
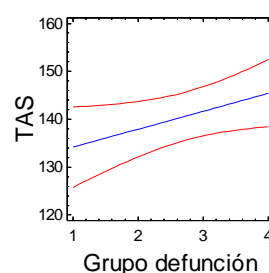


Gráfico del Modelo Ajustado



Por último, se realizó un análisis de **regresión logística para valorar la interrelación entre múltiples variables binarias con la muerte durante el primer año**. Trabajando al 95% de nivel de significación se obtuvo una relación entre muerte durante el primer año posterior al ingreso en urgencias con las variables edad, sexo, Cr, tad o hta. El número de pacientes de este modelo inicial de regresión logística fue de 116 de los cuales 26 murieron antes del primer año y 90 no (ya que existían 28 pacientes de los que no se disponía de todas las variables necesarias). En la siguiente tabla se resume la información para cada una de las variables incluidas en el modelo:

	Edad	Sexo	TAD	HTA	Creatinina	B0
Probabilidad	0	0,03	0,005	0,006	0,011	0,013
Odd-ratio	1,15	0,29	0,95	0,225	2,83	
Intervalo odd-ratio	1,07-1,24	0,09-0,90	0,91-0,99	0,08-0,65	1,28-6,28	
Coeficiente	0,137	-1,243	-0,056	-1,493	1,040	-7,696

Tabla 8. Resumen de las variables incluidas en el modelo predictivo.

5.1.2. Generación de un modelo predictivo

Una vez establecidas las variables pronósticas, el siguiente paso era generar un modelo predictivo. La ecuación obtenida, que relacionaba probabilidad de muerte y las variables estadísticamente significativas, [edad del paciente, sexo (1=mujer, 0=hombre), nivel de creatinina (Cr), tensión arterial diastólica (tad) y antecedentes de HTA (1= sí y 0 = no)] fue:

$$x = \text{edad} * 0,137 - 1,243 * \text{sexo} + \text{Cr} * 1,040 - 0,056 * \text{tad} - 1,493 * \text{hta} - 7,696$$

Con el valor calculado de x se pronosticaba la probabilidad de muerte durante el primer año con la siguiente ecuación:

$$p(\text{muerte primer año}) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$$

Siendo p la probabilidad de muerte durante el primer año (entre 0 y 1) trabajando al 95 % de significación.

Para supervivencia durante el primer año se obtenía con la misma ecuación con los coeficientes de distinto signo:

$$x = -\text{edad} * 0,137 + 1,243 * \text{sexo} - \text{Cr} * 1,040 + 0,056 * \text{tad} + 1,493 * \text{hta} + 7,696$$

$$p(\text{supervivencia}) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$$

Para evaluar la eficacia de la ecuación sobre los 116 pacientes incluidos se tomó un valor de corte de 0,50 para la probabilidad entre muerte y supervivencia durante el primer año:

		Pronosticado		
		Muerte antes del primer año	Sobrevive el primer año	Porcentaje correcto
Observado	Muerte antes del primer año	18	15	54
	Sobrevive el primer año	8	75	90
	Porcentaje global			80

El pronóstico para los que sobrevivía el primer año se podía considerar correcto para el 90% de los pacientes que realmente sobrevivieron. Para los pacientes que murieron antes del primer año el pronóstico se considera correcto para el 54% de los casos. Es decir, la ecuación predecía mejor supervivencia que mortalidad.

Si realizamos una tabla de contingencias para representar dichos resultados en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (se consideró un test positivo cuando el valor del score obtenido era compatible con mortalidad al año y negativo cuando era compatible con supervivencia) se obtiene una Sensibilidad del 69%, especificidad del 83%, VPP 0,54 y un VPN 0,90.

	FALLECIDOS	SUPERVIVENCIA	TOTAL
TEST +	18	15	33
TEST -	8	75	83
TOTAL	26	90	

Esto supone que, en caso de obtener un resultado negativo, o lo que es lo mismo, compatible con supervivencia al año, el diagnóstico sería correcto en el 90 % de los pacientes.

Estos resultados confirman nuevamente que el error cometido en el cálculo es mayor para los pacientes que mueren durante el primer año (no se predice bien su muerte) que para los que sobreviven (se predice bien su supervivencia).

Por tanto, el modelo pronóstico obtenido en la FASE I y cuya validación sería uno de los objetivos de la FASE II fue:

$$x = -\text{edad} * 0,137 + 1,243 * \text{sexo} - \text{Cr} * 1,040 + 0,056 * \text{tad} + 1,493 * \text{hta} + 7,696$$

$$p(\text{supervivencia}) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$$

Al reducir el nivel de significación al 90% pudimos añadir alguna variable más a la ecuación anterior como PO2 y dolor torácico, pero con el inconveniente de pérdida de significación por lo que se descartó finalmente dicha ecuación obtenida.

5.2. FASE 2: VALIDACION EN UNA COHORTE MULTICENTRICA DEL MODELO PREDICTIVO OBTENIDO EN LA FASE 1

5.2.1. Análisis descriptivo de la cohorte nacional: mortalidad, edad y sexo.

Del total de 3403 pacientes incluidos en el estudio de la cohorte nacional se recogieron las variables implicadas en el score predictivo de la fase I. La edad media de los pacientes fue de 80,16 años con desviación típica de 9,84 años, mínimo de 21 y máximo de 102 año. En cuanto al sexo, la proporción de hombres y mujeres en la cohorte nacional fue de 1921 mujeres (56,5%) y 1482 hombres (43,5%).

En cuanto a los antecedentes personales, 2842 pacientes tenían antecedentes de HTA (83,6%) y 2149 pacientes tenían antecedente de episodio previo de IC (64,6%).

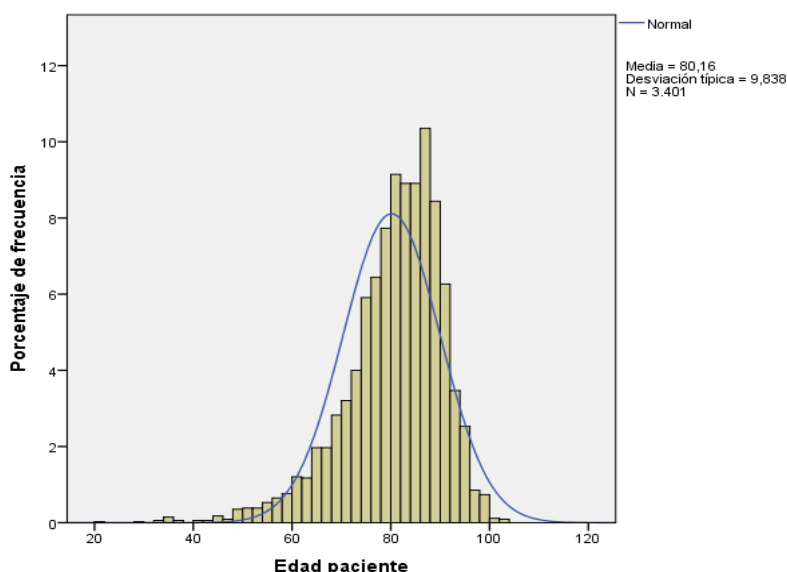


Ilustración 21. Porcentaje de edad en la cohorte nacional.

La media de **TAS (tensión arterial sistólica)** obtenida fue de 141,36 con una desviación típica de 29,17, un mínimo de 40 y un máximo de 265 mientras que la media de **TAD (tensión arterial diastólica)** obtenida fue de 76,84, con una desviación típica de 17,41, mínimo de 25 y máximo de 172. Por otro lado la media de **creatinina** fue de 1,38 y desviación típica de 0,83; mínimo de 0,06 y máximo de 9,28 (47 pacientes sin codificar creatinina).

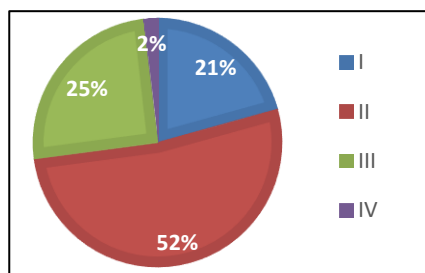


Ilustración 22. Grado funcional NYHA cohorte nacional.

El grado funcional según **la escala de la NYHA** (New York Heart Association) se recogió en 3087 (90,7%) de los 3403. La mayoría de los pacientes (52,2%) presentaban un grado funcional II de la NYHA, seguido de un grado funcional III en el 25,3%, grado I en el 20,7% y un grado funcional IV en el 1,8 %.

Otro de los datos recogidos fue el índice de Barthel para valorar el grado de discapacidad. Dicho índice estaba disponible en 2895 pacientes con una media de 76,35 y desviación típica de 26,12; mínimo de 0 y máximo de 100. Presentando 971 pacientes un Barthel = 100.

En esta segunda cohorte se recogieron otros datos no recogidos en la cohorte de la fase I como:

- la presencia de antecedentes personales de **arteriopatía** periférica, presente en 288 pacientes (8,5%).
- **fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)**. La media de FEVI fue de 51,82%, una desviación típica de 15,69, mínimo de 4 y máximo de 100 aunque sólo se disponía de este dato en 1664 pacientes (48,9 % de los pacientes).
- media de **Troponina** (en 1738 pacientes):
 - **Troponina I**, media de 0,576 y desviación típica de 3,13; mínimo de 0 y máximo de 47,2 (solo 962 pacientes con datos de troponina I)
 - **Troponina T**, media de 0,206 y desviación típica de 0,789; mínimo de 0,001 y máximo de 9,39 (solo 175 pacientes con datos de troponina T)
 - **Troponina ultrasensible**, media de 76,89 y desviación típica de 221,67; mínimo de 0,121 y máximo de 4307 (solo 602 pacientes con datos de troponina US)

En cuanto a la mortalidad en la cohorte nacional, 1354 (39,85%) pacientes fallecieron durante el primer año de seguimiento y 2049 (60,2%) tuvieron un tiempo de supervivencia mayor de 12 meses.

5.2.2. Diferencias epidemiológicas entre los pacientes incluidos en la cohorte local (FASE I) y la cohorte nacional (FASE II).

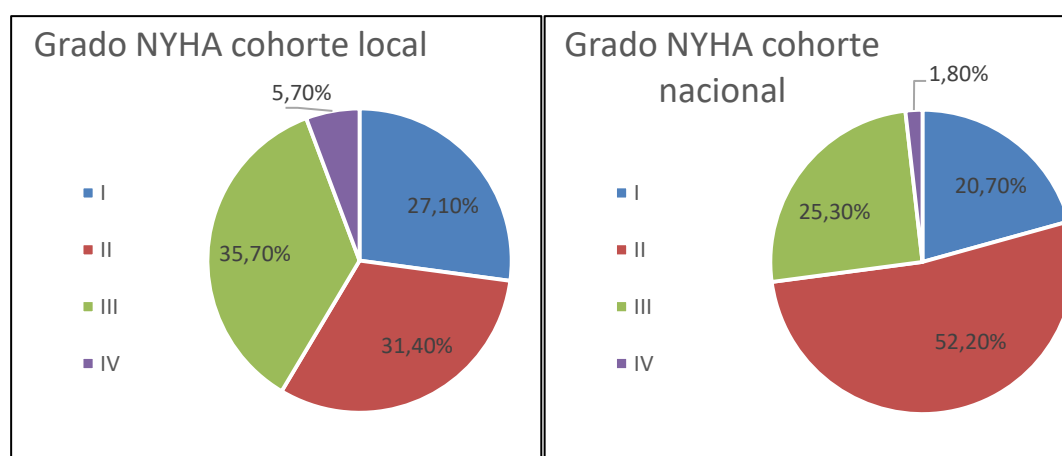
Comparando estos datos epidemiológicos con la cohorte correspondiente a la fase I, observamos que eran muestras estadísticamente equivalentes en cuanto a la proporción de hombres y mujeres. Sin embargo, estamos ante poblaciones con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad con una población más joven en la primera cohorte (media 77,5 años vs 80,2 años).

	Pacientes	Edad (años)	Sexo (mujeres)
Grupo I	144	77,5 (12,6)	92 (63,9%)
Grupo II	3403	80,2 (9,8)	1921 (56,5%)
¿Grupos estadísticamente equivalentes?	-	No (P<0,01)	Si (P=0.08)

Por otro lado, ambos grupos de estudio eran estadísticamente equivalentes en términos de TAS, TAD, creatinina y antecedente de IC. Sin embargo, existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto al antecedente personal de HTA entre ambas cohortes, estando presente en el 63,2% dentro del primer grupo frente al 83,6% en el segundo ($p<0,01$).

	HTA	ICC	PAS	PAD	Creatinina
Grupo I	91 (63,2%)	74 (59,2%)	140,68 (29,1)	72,91 (17,04)	1,26 (0,63)
Grupo II	2842 (83,6%)	2149 (64,6%)	141,36 (29,17)	76,84 (17,41)	1,38 (0,83)
¿Grupos estadísticamente equivalentes?	No (P < 0,01)-	Si (P=0,2)	Si (P=0,80)	Si (P=0,10)	Si (P=0,10)

En cuanto al grado funcional según la NYHA, observamos que no son grupos estadísticamente equivalentes predominando en el grupo de pacientes de la cohorte nacional los pacientes con grado funcional II frente a un grado III para los pacientes de la cohorte local.



	NYHA			
	I	II	III	IV
Grupo I	27,1	31,4	35,7	5,7
Grupo II	20,7	52,2	25,3	1,8
No hay equivalencia en la escala NYHA (P < 0,01)				

Un aspecto importante es que existía una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mortalidad en el primer año con un 25 % de pacientes fallecidos en la cohorte local (FASE I) frente a un 39,8% en la cohorte nacional (FASE II).

Por tanto, resumiendo las diferencias entre los dos grupos de estudio, las poblaciones de ambas cohortes son equiparables en cuanto a sexo, antecedente de IC, TAS, TAD y niveles de creatinina ($p < 0,05$). Sin embargo, no existe equivalencia estadística entre ambas cohortes en edad, tasa de mortalidad, antecedente de HTA y grado funcional de la NYHA.

5.2.3. Dependencia entre mortalidad al año y variables de estudio: generación de un modelo predictivo en la cohorte nacional.

Al hacer el cruce entre mortalidad al año y las variables disponibles en el grupo de estudio de la cohorte nacional, se objetivó que existía dependencia entre la mortalidad en el primer año y la edad. La edad media fue de 82,8 años (desviación típica de 10,1) para los pacientes que fallecían en el primer año, frente a una edad media de 78,4 años (desviación típica 8,8) para el resto de los pacientes. Sin embargo, no existía dependencia estadísticamente significativa entre el sexo y la mortalidad en el primer año.

Edad ($p < 0,0001$)	Media	Desviación típica	Pacientes
Muerte primer año	82,8	10,1	1353
Sobrevive primer año	78,4	8,8	2048
Sexo ($p = 0,053$, OR < 1)	Mujeres	Hombres	Total
Muerte primer año	741 (54,7%)	613 (45,3%)	1327
Sobrevive primer año	1180 (57,6%)	869 (42,4%)	2049

Tabla 9. Relación de dependencia entre las variables edad y sexo con la mortalidad al año.

Arteriopatía (p=0,001, OR = 1,5)	Si	No	Total
Muerte primer año	139 (10,3%)	1212 (89,7%)	1351
Sobrevive primer año	149 (7,3%)	1897 (92,7%)	2046
Insuficiencia cardíaca (p<0,0001, OR = 1,8)	Si	No	Total
Muerte primer año	958 (72,2%)	369 (27,8%)	1327
Sobrevive primer año	1191 (59,6%)	808 (40,4%)	1999
Hipertensión (p=0,405, OR < 1)	Si	No	Total
Muerte primer año	1133 (83,9%)	218 (16,1%)	1351
Sobrevive primer año	1709 (83,4%)	338 (16,6%)	2047

Tabla 10. Relación entre los antecedentes personales y la variable mortalidad al año.

En cuanto a los antecedentes personales relacionados con la mortalidad al año, existía dependencia con el antecedente de arteriopatía e IC, estando esta última presente en el 72,2% de los pacientes que fallecieron en el primer año frente a un 27,2% en aquellos con un tiempo de supervivencia mayor de 12 meses. No se objetivó dependencia entre mortalidad y el antecedente de HTA, con porcentajes para los pacientes que fallecieron el primer año y aquellos que sobrevivieron del 83,9% y 83,4% respectivamente.

Por otro lado, existía dependencia entre la mortalidad al año y el índice de Barthel con una media de 67,3 puntos (desviación típica 28,3) para los pacientes fallecidos en el primer año frente a 82,5 puntos (desviación típica 22,5) para el resto de pacientes.

Escala NYHA (p<0,0001, OR = 1,6)	I	II	III	IV	Total
Muerte primer año	183 (14,6%)	626 (50,1%)	406 (32,5%)	35 (2,8%)	1250
Sobrevive primer año	457 (22,9%)	984 (53,6%)	374 (20,6%)	22 (1,2%)	1837

Tabla 11. Relación grado funcional de la NYHA con la mortalidad al año

También se objetivó dependencia entre mortalidad al año y el grado funcional de la NYHA con mayores porcentajes de grados funcionales III y IV para los pacientes fallecidos en el primer año.

Presión arterial sistólica (p < 0,0001)	Media	Desviación típica	Pacientes
Muerte primer año	134,9	29,2	1324
Sobrevive primer año	145,6	28,4	2025
Presión arterial diastólica (p < 0,0001)	Media	Desviación típica	Pacientes
Muerte primer año	73,6	17,6	1321
Sobrevive primer año	78,9	17,0	2023
Creatinina (p < 0,0001)	Media	Desviación típica	Pacientes
Muerte primer año	1,56	0,87	1330
Sobrevive primer año	1,26	0,78	2026
Troponina Ultrasensible (p < 0,0001)	Media	Desviación típica	Pacientes
Muerte primer año	124,8	325,5	237
Sobrevive primer año	45,8	100	365
FEVI (p = 0,005)	Media	Desviación típica	Pacientes
Muerte primer año	50,4	16,0	603
Sobrevive primer año	52,6	15,5	1061

Tabla 12. Medias de variables continuas en los pacientes fallecidos en el primer año.

Se objetivaron cifras menores de TAS y TAD para los pacientes fallecidos durante el primer año, así como niveles mayores de creatinina y FEVI en este grupo de pacientes. También existía dependencia entre la mortalidad al año y los niveles de troponina T ultrasensible al ingreso, con una media de 124,8 para los pacientes fallecidos frente a una media de 45,8 para el resto de pacientes. Sin embargo, no existía dependencia entre la mortalidad al año y las variables troponina T y troponina I.

En resumen, al hacer el cruce entre mortalidad al año y las variables disponibles, se objetivó que existía dependencia con las variables edad, antecedentes de arteriopatía e IC, índice de Barthel, grado funcional de la NYHA, TAS y TAD, niveles de creatina, FEVI y troponina-t ultrasensible.

5.2.4. Regresión logística en la cohorte nacional.

Teniendo en cuenta las variables asociadas con la mortalidad en el primer año se calculó un modelo de regresión logística que incluyese un mayor número de variables estadísticamente significativas de los 3403 pacientes que constituyen la cohorte nacional. El número de pacientes del modelo final de regresión logística fue de 2693 (pacientes de los que se disponía de todas las variables necesarias) de los cuales 1093 murieron antes del primer año y 1600 no, siendo las variables incluidas las siguientes:

	Edad	Sexo	PAS	ICC	Arteriopatía	NYHA	Barthel	Creatinina	Troponina patológica
Probabilidad	0	0,011	0	0	0,05	0,001	0	0	0,09
Odd-ratio	1,04	1,25	0,99	1,38	1,36	1,01	0,98	1,40	1,12
Intervalo odd-ratio	1,03-1,05	1,05-1,50	0,98-0,99	1,15-1,67	1,01-1,84	1,08-1,40	0,98-0,99	1,26-1,55	1-1,40
Coefficiente	0,044	0,231	-0,012	0,292	0,266	0,2	-0,018	0,368	-0,128

La ecuación de este modelo final para la cohorte nacional fue por lo tanto:

$$x = 0,043*Edad + 0,231*Sexo - 0,012*TAS + 0,292*Arteriopatía + 0,292*ICC + 0,2*NYHA - 0,018*Barthel + 0,368*Creatinina - 0,128*TroponinaPatológica - 2,146$$

Donde edad, TAS, NYHA, Barthel y Creatinina representan el valor numérico de cada variable, la variable sexo se codificó como 1 para los hombres y 0 para las mujeres, arteriopatía e ICC están codificadas como 1 cuando había antecedentes y 0 cuando no los había, y TroponinaPatológica como 1 cuando cumple alguna de las condiciones de corte para una de las tres Troponinas y 0 si no cumple ninguna.

Con el valor calculado de x se obtuvo la probabilidad del paciente de muerte durante el primer año con la fórmula:

$$p(\text{muerte durante el primer año}) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$$

Admitiendo un valor de corte de 0,50 para la probabilidad entre muerte y supervivencia durante el primer año podíamos evaluar la eficacia de la ecuación sobre los 2693 pacientes:

		Pronosticado		
		Muerte antes del primer año	Sobrevive el primer año	Porcentaje correcto
Observado	Muerte antes del primer año	553	540	50,6
	Sobrevive el primer año	306	1294	80,9
	Porcentaje global			68,6

El pronóstico para los que sobreviven el primer año se podía considerar correcto para el 81% de los pacientes que realmente sobrevivieron. Para los pacientes que murieron antes del primer año el pronóstico se consideraba correcto para el 50,6% de los casos.

En el siguiente histograma podemos visualizar la probabilidad pronosticada para ambos grupos de pacientes, donde se aprecia que más de la mitad de pacientes que sobrevivieron el primer año se les pronostica supervivencia con probabilidad igual o menor a 0,3. Por otro lado, un 40% de pacientes que murieron durante el primer año se les pronostica muerte con probabilidad entre 0,50 y 0,70, y a un 25% de pacientes con probabilidad mayor de 0,70.

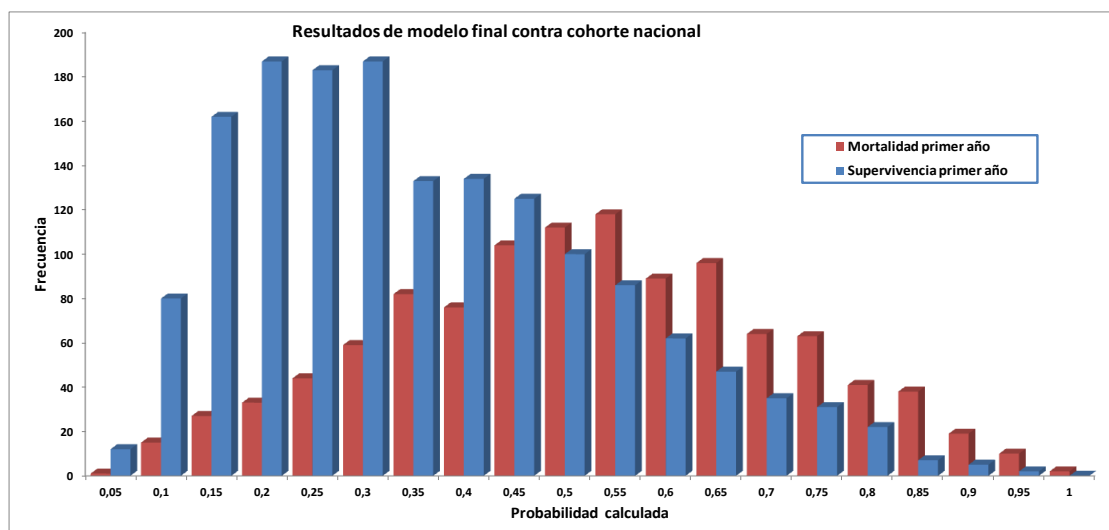


Ilustración 23. Histograma probabilidad pronosticada

La conclusión es, al igual que en el modelo predictivo obtenido en la fase I, que este nuevo modelo obtenido en la fase II es mejor predictor de supervivencia que de

mortalidad ya que el pronóstico es correcto para el 80,1 % de los pacientes que sobrevive en el primer año frente a un 50,6% de los que fallece.

Sin embargo, esta ecuación no cumple los requisitos planteados inicialmente en nuestro estudio ya que utiliza muchas variables, algunas de ellas difíciles de obtener en algunos centros sanitarios como los niveles de troponina. Sin embargo, a pesar de que esta ecuación no cumple los requisitos planteados en el presente estudio llama la atención, que al igual que el modelo generado en la primera cohorte predice mejor supervivencia que mortalidad. Por tanto, ambos modelos generados predicen mejor supervivencia que mortalidad.

5.2.5. Validación en la cohorte nacional del modelo obtenido en la fase I.

Durante el estudio inicial con 144 pacientes se obtuvo un modelo basado en aquellas variables relacionadas con la mortalidad al año. Se evaluó la capacidad de dicho modelo para pronosticar la probabilidad de muerte y supervivencia para el paciente durante el primer año. Se objetivó, al igual que con la ecuación obtenida en la FASE II, que era mejor predictor de supervivencia que de mortalidad.

La fórmula que relacionaba probabilidad de muerte y las variables estadísticamente significativas [edad del paciente, sexo (1=mujer, 0=hombre), nivel de creatinina (Cr), tensión arterial diastólica (tad) y antecedentes de HTA (1= sí y 0 = no)] era:

$$x = \text{edad} * 0,137 - 1,243 * \text{sexo} + \text{Cr} * 1,040 - 0,056 * \text{tad} - 1,493 * \text{hta} - 7,696$$

Con el valor calculado de x se pronosticaba la probabilidad del paciente de muerte durante el primer año con la siguiente transformación:

$$p(\text{muerte primer año}) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$$

Mientras que si se repetía el cálculo frente a supervivencia durante el primer año se obtenía la misma expresión con los coeficientes de distinto signo:

$$x = -\text{edad} * 0,137 + 1,243 * \text{sexo} - \text{Cr} * 1,040 + 0,056 * \text{tad} + 1,493 * \text{hta} + 7,696$$

$$p(\text{supervivencia}) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$$

Finalmente, con el fin de validar la fórmula de la cohorte local en la cohorte nacional, se aplicó dicha fórmula a los 3403 pacientes del nuevo estudio. Se disponía de la información para las 5 variables en 3297 pacientes. La probabilidad media obtenida al aplicar la ecuación para estos 3297 pacientes fue de 0,28 (desviación típica 0,27) siendo

la media real de los pacientes fallecidos durante el primer año de 0,40 (desviación típica 0,49) asignando la probabilidad 1 a los realmente fallecidos durante el primer año y 0 al resto.

Por otro lado, se calculó la diferencia en valor absoluto entre la probabilidad calculada y la probabilidad real de muerte al primer año para estimar el error cometido al aplicar la fórmula inicial. En este caso se obtuvo una media de 0,38 (0,33).

Estos mismos datos se calcularon dividiendo a la población en dos grupos, los que murieron durante el primer año y el resto.

	Probabilidad calculada	Diferencia
Muerte durante el primer año	0,38 (0,29)	0,62 (0,29)
Sobrevive al primer año	0,22 (0,24)	0,22 (0,24)

El siguiente cálculo consistió, al igual que en las fases previas del estudio, en cuantificar el error y el número de pacientes para los cuales no se considera aceptable el cálculo.

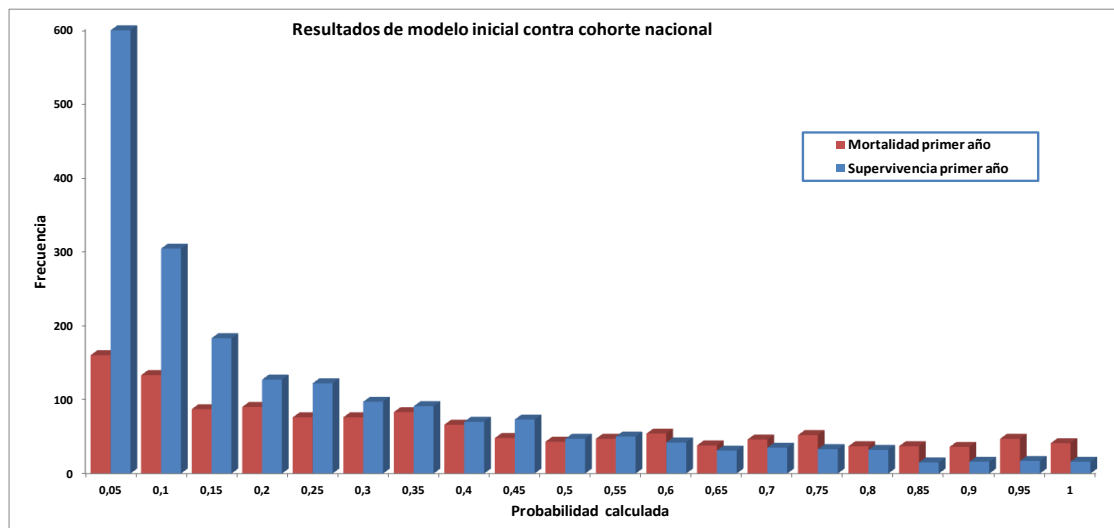
Para los pacientes que murieron durante el primer año se consideraba inaceptable que el cálculo arrojara una probabilidad menor del 50%, mientras que para los que sobreviven era inaceptable que el cálculo arrojara una probabilidad mayor del 50%.

		Pronosticado		
		Muerte antes del primer año	Sobrevive el primer año	Porcentaje correcto
Observado	Muerte antes del primer año	435	862	33,5
	Sobrevive el primer año	287	1713	85,6
	Porcentaje global			65,2

Con estos datos se comprobó que el cálculo fallaba en 2 de cada 3 pacientes que luego morían durante el primer año y en 1 de cada 6 pacientes que sobrevivía.

Nuevamente el porcentaje de diagnósticos correctos para pacientes que sobreviven era mayor (85,6%) pero para pacientes que mueren antes del primer año era peor (33,5%).

En el histograma se observa como para más de la mitad de pacientes que sobrevivían el primer año se les diagnosticaba supervivencia con probabilidad menor de 0,2 aplicando el modelo inicial. Sin embargo, a más de la mitad de pacientes que mueren durante el primer año se les diagnosticaba supervivencia con probabilidad menor de 0,4.



Estos resultados, al igual que los obtenidos al aplicar dicha ecuación en la cohorte local y los obtenidos con la ecuación generada en la cohorte nacional, mostraban que el error cometido en el cálculo era mayor para los que morían durante el primer año que para los que sobrevivían, siendo por tanto un buen predictor de supervivencia y no de mortalidad.

6.DISCUSION

6.1. CORRELACION ENTRE LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS OBTENIDOS EN LA COHORTE LOCAL CON LOS DATOS PUBLICADOS HASTA EL MOMENTO.

6.1.1. Epidemiología, antecedentes personales y situación funcional.

Uno de los principales objetivos de la primera fase de estudio era, no solo establecer variables pronósticas en pacientes con IC y en función de estas una escala predictiva, sino también ver si nuestra población de estudio era representativa de la población general. Para ello comparamos los datos epidemiológicos obtenidos con los datos disponibles hasta el momento en estudios previos.

Por otro lado, era interesante conocer el patrón epidemiológico de dicha cohorte con el fin de poder explicar, en mayor o menor medida, los datos obtenidos en cuanto a la mortalidad y la dificultad para disminuir dicha cifra de mortalidad en los últimos años.

La edad media obtenida en la primera cohorte fue de 77,45 años con una mediana de 79 años. Estos datos concuerdan con la literatura disponible donde la edad media se sitúa en torno a 75 años en los países desarrollados (127). Ya se ha comentado como la incidencia de IC aumenta con la edad con cifras en torno al 18/1000 en ≥ 85 y cifras estimadas en torno al 47/1000 en nonagenarios (13).

Por todo ello, el aumento de la esperanza de vida supone un aumento de la prevalencia, así como una mayor comorbilidad asociada en estos pacientes con las implicaciones pronósticas que ello conlleva. En un estudio realizado por Ruiz-Romero et al (128), el 70% de un total de 110 pacientes presentaba 3 o más comorbilidades. En referencia a dichas comorbilidades, en nuestra cohorte se objetivaron cifras similares en relación a los antecedentes personales a las obtenidas en estudios previos, con un 63,19% de HTA, un 33,8% DM o un 22,92 % de pacientes afectados de EPOC frente a un 61 % de pacientes con antecedente de HTA, un 38% con DM o un 33% de pacientes EPOC en el estudio realizado por Bui Al et al en EEUU en pacientes beneficiarios de US Medicare (7,23).

Llama la atención la presencia de enfermedad tiroidea en un 88,89% de los pacientes de nuestra cohorte. Hay que tener en cuenta que se ha incluido la presencia de hipertiroidismo, hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, así como los nódulos tiroideos o enfermedad neoplásica. Esto junto con que la presencia de alteraciones tiroideas, fundamentalmente hipotiroidismo subclínico, aumenta con la edad justificaría

los datos obtenidos en nuestra cohorte. De hecho, la prevalencia de nódulos tiroideos en la población general a partir de los 65 años se sitúa en torno al 50-76% en las distintas series, con prevalencias del 27% para la tiroiditis asintomática en adultos jóvenes, 7% para hipotiroidismo en pacientes con edad comprendida entre 85-89 años, 2% en el caso del hipertiroidismo y cifras de hasta 10-20 % para hipertiroidismo subclínico en pacientes geriátricos (129).

Tanto la HTA, la DM, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) así como la enfermedad tiroidea están claramente relacionadas con la IC, sobre todo, con el riesgo de desarrollar dicha enfermedad:

- La diabetes mellitus multiplica el riesgo de desarrollar IC tanto en hombres como en mujeres (22), sobre todo en mujeres con DM y un elevado índice de masa corporal (IMC) o insuficiencia renal frente a mujeres sin DM ni otros factores de riesgo asociados.

- En cuanto a la HTA, su asociación parece ser menor que en el caso de la cardiopatía isquémica, pero en algunos estudios es el principal factor de riesgo seguido muy de cerca por la CI (26). En una cohorte prospectiva de personas aparentemente sanas se identificó la HTA como factor de riesgo independiente para el desarrollo de IC. De un total de 20900 hombres sacados del Physician's Health Study I (1982-2008), 1200 desarrollaron IC. El riesgo era mayor para personas con HTA y menor para aquellas con estilos de vida saludables (normopeso, no fumadores, ejercicio regular) (27).

- La prevalencia de EPOC en pacientes con IC oscila entre el 20 y el 32%. Por otro lado un 10% de sujetos hospitalizados con IC presentan EPOC (130). En cuanto al riesgo de desarrollar IC en pacientes EPOC es de 4,5 veces superior al de los controles sin esta enfermedad, tras llevar a cabo un ajuste por la edad y factores de riesgo cardiovascular (131). Por otro lado, hay que tener en cuenta la vulnerabilidad de estos pacientes a padecer infecciones respiratorias siendo estas uno de los principales precipitantes de IC.

En cuanto a la enfermedad tiroidea sería interesante clasificar este grupo de pacientes en función del tipo de enfermedad tiroidea debido a sus implicaciones tanto en la incidencia como en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca, ya que la enfermedad tiroidea se ha relacionado como factor pronóstico independiente en pacientes con FEVI < 35 % en algunas series.

Es importante detenerse en estos datos. Cómo ya se ha comentado, a pesar de los esfuerzos en los últimos años por disminuir la mortalidad en pacientes con IC seguimos manteniendo cifras de mortalidad en torno al 50% a los 5 años en función de las series. A

la vista de los resultados, y de acuerdo con lo obtenido en otras series, el cambio epidemiológico en la IC con pacientes de más edad y con más comorbilidades podría explicar parte de este hecho, sobre todo, teniendo en cuenta que esas comorbilidades recogidas en nuestros pacientes (DM, EPOC, HTA, enfermedad tiroidea) están relacionadas con el riesgo de aparición de IC y algunas de ellas se han relacionado incluso con el pronóstico de dicha patología.

Otro dato obtenido en esta cohorte fue el índice de Barthel. Un 44,8 % de los pacientes tenía algún grado de discapacidad según dicho índice, entendiendo como tal un Barthel menor de 70 puntos. Esto entra dentro de lo esperado teniendo en cuenta la edad media de la población de estudio ya que la media del índice de Barthel en los pacientes hospitalizados por IC en España se sitúa en torno a 45 puntos (128). Uno de los principales problemas, tanto en nuestra serie como en series previas, es establecer un punto de corte en el índice de Barthel para considerarlo como factor de riesgo independiente. Lo que es evidente es que a menor índice de Barthel, mayor discapacidad y peor pronóstico. Por lo tanto, el elevado grado de discapacidad de los pacientes hospitalizados por IC, que se traduce en una media en torno a los 45 puntos, sería otra de las causas de la elevada mortalidad asociado a este tipo de pacientes.

En cuanto a los antecedentes de cardiopatía, un 65,27% de los pacientes presentaba antecedentes de cardiopatía estructural (valvulopatía, cardiopatía dilatada, isquémica, congénita, hipertensiva). Un 52,08% fibrilación auricular mientras que un 59,72% episodios previos de IC. En el estudio realizado por Kupari M et al con 502 pacientes entre 75-86 años en Finlandia, el 90 % de los pacientes presentaba alguna de las patologías descritas (41).

Este es otro dato importante ya que la cardiopatía isquémica es el principal factor de riesgo para desarrollar IC (22). De todos los pacientes que sufren un infarto de miocardio, un tercio desarrolla IC a los 7-8 años. (24). En cuanto a la fibrilación auricular no solo predispone a padecer un episodio de IC. Una vez establecida la insuficiencia cardiaca en pacientes sin antecedentes de fibrilación auricular, el riesgo de padecer dicha arritmia aumenta con cifras en torno al 10% como describen Martín-Perez M et al en una cohorte de 14457 pacientes de Reino Unido.

El problema es, que en nuestro estudio, no conocemos si la fibrilación auricular fue el precipitante o no de la IC por un mal control de dicha patología (bien sea la frecuencia o el ritmo) o se produjo como consecuencia del episodio agudo en relación con factores derivados de la IC como la hipoxemia. Lo que está claro es que la cardiopatía isquémica

sigue siendo la principal causa de IC y la fibrilación auricular es tanto causa como consecuencia. Ambas variables estaban presentes en un porcentaje muy alto de nuestros pacientes.

Por otro lado, un 47,91% de los pacientes de nuestra cohorte presentaba disfunción sistólica. Estos datos se acercan a los publicados en un estudio realizado en el Mayo Clinic Hospital por Owan TE et al (132). Hay que destacar que en este estudio se observó un aumento del número de pacientes con IC y fracción de eyección preservada en los últimos 15 años, llegando a alcanzar cifras en torno al 45 % para este grupo de pacientes. El que el 48% de los pacientes de nuestra cohorte presentasen disfunción sistólica no significa que el resto (52%) presentasen función sistólica conservada, ya que hay un porcentaje de pacientes de los que no se recogió dicho dato. Lo que sí podemos decir es que la tendencia en los últimos años es un aumento de pacientes con IC y función sistólica conservada.

En cuanto al sexo, un 64 % de los pacientes eran mujeres frente a un 36% de hombres. Sin embargo, en el grupo de pacientes fallecidos durante el primer año el porcentaje de mujeres descendía con respecto al de hombres. Con el sexo masculino el mayor porcentaje correspondía al grupo fallecido en los primeros 12 meses con un 45 %. De manera que, y pesar del aumento de la incidencia de IC en mujeres, la mortalidad en los hombres es más precoz que en las mujeres. Estos datos se correlación con los datos aportados hasta ahora por las diferentes series. La gran mayoría de los estudios previos coinciden en el aumento progresivo de la prevalencia de IC en mujeres con cifras en torno al 60% frente al 40% de hombres (128). Sin embargo, el pronóstico es claramente peor en los hombres con IC respecto a las mujeres como puso de manifiesto un estudio realizado por Carolyn S.P et al. En dicho estudio objetivaron una disminución del riesgo global de eventos del 21% en mujeres respecto a los hombres con cifras de mortalidad de 17.9% para las mujeres y 26.5% para los hombres de un total de 881 pacientes fallecidos (133).

Otra de las variables recogidas en nuestro grupo de estudio fueron aquellas relativas a la situación funcional de los pacientes. La mayoría de los pacientes presentaban un grado funcional de la NYHA II-III (31,4% grado II, 35,7% grado III) siendo cifras similares a las objetivadas en nuestro país con un grado funcional II-III para la mayoría de los pacientes admitidos en los servicios de urgencias por IC (128).

6.1.2. Presentación clínica y pruebas complementarias

Los síntomas y signos clínicos son muy importantes en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca. De hecho, como ya se ha comentado, en el estudio de Devroey et al se confirmó el diagnóstico 74% de los pacientes diagnosticados inicialmente por criterios clínicos (54-55). Como era de esperar los síntomas y signos más frecuentes objetivados en nuestros pacientes, al igual que los descritos en estudios previos, fueron la disnea, seguido de los edemas en miembros inferiores. Otros síntomas en nuestra cohorte fueron la ortopnea, el dolor torácico y la ascitis.

Un 82% de los pacientes presentaba un ECG patológico al ingreso y un 95% una radiografía de tórax patológica. El ECG es fundamental en estos pacientes ya que un ECG rigurosamente normal tiene un alto VPN cercano al 100%. Además, es una prueba fácil de obtener en todos los servicios de urgencias y centros de atención primaria. Por lo tanto, cabría esperar que prácticamente el 100% de nuestros pacientes, y no el 80%, tuviesen un ECG patológico. La explicación es que el principal problema es la amplia variabilidad en la sensibilidad en función del facultativo. Por eso es razonable pensar que el porcentaje de pacientes con ECG patológico en pacientes con IC debería estar cercano al 100% pero siempre y cuando la lectura se realice por un facultativo experimentado en la lectura del ECG.

En cuanto a la Rx de tórax, en el estudio realizado por Sean P. Collins et al 4 de cada 5 pacientes presentaba una Rx patológica, con signos de congestión, lo que supone un 80% frente al 95% objetivado en nuestro estudio (57).

Por lo tanto, los síntomas principales en nuestros pacientes fueron la disnea y los edemas en miembros inferiores y la gran mayoría de ellos presentaban un ECG y Rx. tórax patológica. El uso integrado de todos estos datos son la base del diagnóstico de la IC.

Las principales alteraciones analíticas fueron la gasometría arterial alterada, la insuficiencia renal con cifras de creatinina $> 1,5$ mg/dL y la hiponatremia con porcentajes del 83,76%, el 22,73% y el 9,77% respectivamente. Estos datos son claramente compatibles y explicables debido a la hipoxemia y la insuficiencia renal de origen prerrenal que causa la IC en muchos de estos pacientes.

6.1.3. Desencadenante del episodio de IC

Otro de los principales problemas en los servicios de urgencias, con una importante implicación no sólo en el tratamiento sino en la prevención de las recidivas en los pacientes con IC, es dilucidar el desencadenante del episodio. Hasta ahora los factores más frecuentemente descritos como desencadenantes de IC han sido las infecciones respiratorias, incumplimiento dietético y terapéutico, arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica y la HTA mal controlada difiriendo el orden de frecuencia según las series. Un porcentaje muy importante de nuestros pacientes de la cohorte local (FASE I) presentaba uno o varios de estos factores. En dicha cohorte, este desencadenante estaba descrito en 100 de los 144 pacientes, siendo las principales causas los procesos infecciosos, seguido de las arritmias, el síndrome coronario agudo y otras causas como crisis/emergencia hipertensiva, abandono del tratamiento o transgresión dietética coincidiendo con los datos existentes hasta ahora. Estos datos coinciden con los obtenidos en el estudio OPTIMIZE-HF (25). En dicho estudio, las principales causas fueron en primer lugar las neumonías o los procesos respiratorios en un 15,3%, seguido de la isquemia en el 14,7% y las arritmias en un 13,5% de los pacientes. Sin embargo, otros estudios establecen el incumplimiento dietético y terapéutico como principales causas.

En resumen, y a la vista de lo expuesto previamente, podemos decir que nuestra cohorte de la primera fase de estudio era representativa de la población de pacientes con IC en términos epidemiológicos, comorbilidades, forma de presentación (atendiendo a datos clínicos y hallazgos en las pruebas complementarias) y desencadenante del episodio al obtener resultados similares a los descritos previamente en la literatura. La principal conclusión que podemos sacar es que parte de la dificultad por disminuir la mortalidad en pacientes con IC radica en las características de la población, con pacientes de mayor edad y con mayor número de comorbilidades, muchas de ellas relacionadas directamente con la aparición y pronóstico de la IC, lo que supone un peor grado funcional con las implicaciones pronósticas que ello conlleva.

6.1.4. Mortalidad y variables pronósticas

En la primera fase del estudio, contábamos con una cohorte de 144 pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital de Móstoles con diagnóstico de insuficiencia

cardíaca. Se realizó un seguimiento a 5 años. Tras dicho seguimiento un 50 % de los pacientes habían fallecido, con un 25% de pacientes fallecidos durante el primer año y el resto en los 4 años consecutivos. Estos datos concuerdan con las series previas en las que la mortalidad al año se sitúa en torno al 25 % con cifras a los 3 y 5 años que rondan el 60% (106–108) y en parte, como ya se ha comentado, se explican por las características y comorbilidades de nuestra población.

El siguiente paso era ver que variables estaban presentes en un mayor porcentaje en el primer grupo de defunción y la relación de dependencia con la variable mortalidad. Las variables cuyo porcentaje fue mayor en el grupo de pacientes fallecidos en el primer año fueron la edad, la HTA, la presencia de discapacidad, el aumento del perímetro abdominal, la presencia de edemas en miembros inferiores, la taquicardia, la presencia de gasometría basal alterada, el tratamiento con nitritos, una media menor de TAS, TAD y PO2 y niveles mayores de cifras de creatinina. Sabemos que todas las variables objetivadas en el primer grupo de defunción están claramente relacionadas con la estabilidad del paciente a su llegada a urgencias. Es lógico pensar, que los pacientes más graves serán por un lado pacientes añosos y con mayor número de comorbilidades (lo que implica un mayor grado de discapacidad), y por otro lado aquellos que se presentan con sintomatología florida como aumento de edemas en miembros inferiores, aumento del perímetro abdominal, taquicardia, hipoxemia, hipotensión arterial o aumento de los niveles de creatinina en relación a la insuficiencia renal. Las medias obtenidas para la TA sistólica, TA diastólica y la PO2 fueron 129 mmHg, 62,65 mmHg y 59, 27 mmHg respectivamente.

Un dato importante es el uso de nitratos como factor pronóstico. Esto evidentemente se debe, no al tratamiento con nitratos en sí, sino a que los pacientes que requieren tratamiento con nitratos a su llegada a urgencias son pacientes de mayor gravedad e inestabilidad en el contexto de crisis o emergencia hipertensiva o edema agudo de pulmón lo que modifica drásticamente el pronóstico con cifras de mortalidad intrahospitalaria en torno al 25 % (134).

Sin embargo, era necesario establecer si realmente se trataba de variable pronósticas independientes y la relación de dependencia con la variable mortalidad. Al realizar un análisis de regresión lineal las variables relacionadas con la mortalidad al año fueron la edad >75, la presencia de discapacidad, Cr (>1,5), tratamiento con IECAs en urgencias y las variables continuas TAD y niveles de creatinina. Por otro lado, el riesgo de muerte en el primer año era más de 2 veces superior en función de si las anteriores variables se

cumplían o no (Odd Ratio > 2 para todas estas variables). Las variables edad e insuficiencia renal ya han sido ampliamente descritas y comentadas como variables independientes de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con IC lo cual concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio (edad>75 años o un aumento en los niveles de creatinina).

Sin embargo, un dato llamativo y controvertido, es la implicación del uso de IECAs en los servicios de urgencias en pacientes con IC como factor pronóstico. Según lo publicado en estudios previos, el tratamiento con IECAs al alta en pacientes con IC ha demostrado reducir la mortalidad y los reingresos así como mejorar el pronóstico y el grado funcional en este tipo de pacientes (135). A pesar de ello, todavía la prescripción de IECAs en estos pacientes al alta sigue siendo subóptima (136). Sin embargo, en nuestra cohorte se relacionó el uso de IECAs con la mortalidad al año. Es difícil explicar este dato, aunque una posible asociación sería la presencia de HTA como antecedente en estos pacientes, con el valor pronóstico que esto conlleva. Por eso sería interesante dilucidar si el tratamiento con IECAs se inició en los pacientes con insuficiencia cardiaca a su llegada a urgencias o se trataba de pacientes con IC e HTA que recibían tratamiento con IECAs de forma habitual. No obstante, el tratamiento con IECAs debe de formar parte en el tratamiento inicial de la mayoría de los pacientes con IC.

A pesar de las variables obtenidas anteriormente, si reducíamos el nivel de significación al 90% podíamos incluir las variables binaria presencia de HTA, DM, EPOC o TAS patológica y las variables continuas TAS como variables pronósticas.

6.1.5. Diferencias poblacionales entre la cohorte de generación del modelo predictivo y la cohorte de validación.

Otro aspecto importante del presente estudio era validar el modelo predictivo obtenido en la primera cohorte, en una segunda cohorte de pacientes. Para ver la validez y la posible aplicación universal de dicho modelo, era necesario ver las diferencias epidemiológicas entre ambas cohortes y la posible influencia de éstas en el resultado final.

La edad media de los pacientes de esta segunda cohorte fue de 80,16 años con mayor porcentaje de mujeres. Estos datos concuerdan con la literatura, que como ya se ha comentado, cifran la edad media entre 75-80 años. En cuanto a los antecedentes personales, un 83,6% presentaba antecedente de HTA y un 64,6% algún episodio previo de IC. A pesar de que los datos obtenidos concuerdan con lo descrito en la literatura, si

comparamos estos datos con los pacientes de la primera cohorte vemos que en la cohorte local los pacientes presentaban una menor edad media (77,4 años), con menor porcentaje de hombres (36% vs 43,5%) y menos antecedentes de HTA e IC con cifras del 63,19 % y 59,72 % frente a 83,6% y 64,6% respetivamente. Estas diferencias eran estadísticamente significativas en las variables edad y antecedente de HTA.

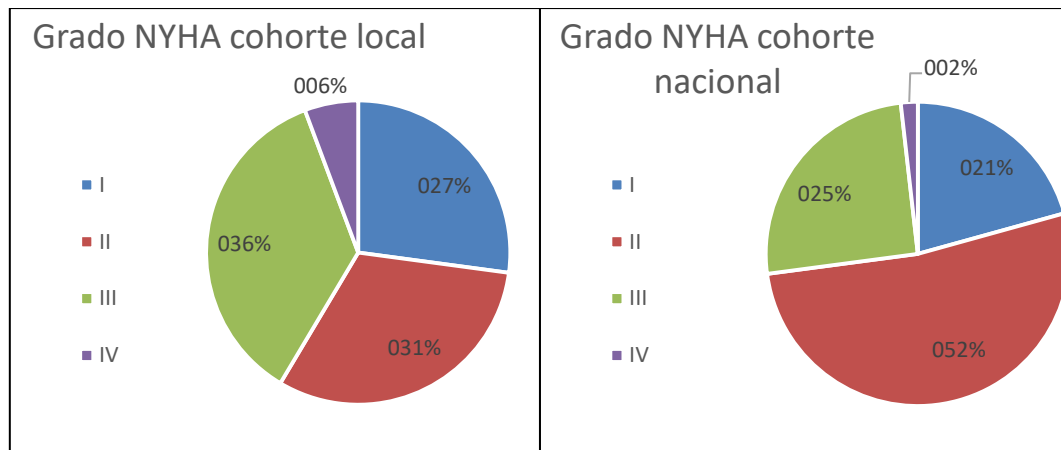
Es importante detenerse en estos datos por varios motivos. En primer lugar, como ya se ha mencionado, la edad es un factor pronostico independiente de mortalidad ampliamente reconocido en pacientes con IC. Por lo tanto, estas diferencias en la edad, con una edad media mayor en el segundo grupo, podrían implicar diferencias en términos de mortalidad con la importancia en el resultado final que eso conlleva. Las diferencias obtenidas en el antecedente de HTA también son muy importantes, no solo porque ha sido considerada por muchos estudios como el principal factor desencadenante de IC junto con la cardiopatía isquémica (26), sino porque esta es una de las variables incluidas en nuestro modelo predictivo, por lo que podría implicar diferencias a la hora de aplicar dicho modelo en la segunda cohorte. Lo mismo ocurre con el porcentaje de hombres. A pesar de no ser estadísticamente significativas dichas diferencias ya hemos mencionado que la IC es cada vez más prevalente en mujeres que en hombres, pero la mortalidad se ha asociado en muchos estudios al sexo masculino sobre todo durante el primer año. En cuanto al antecedente de IC ambos grupos eran equiparables.

Ambos grupos (primera y segunda cohorte) eran equivalentes en otras variables como la media de TAS, TAD y niveles de creatinina sin diferencias estadísticamente significativas en estas variables. Por lo tanto, cabe esperar, que las pequeñas diferencias existentes en estas últimas variables (en caso de existir dichas diferencias) no influyan en las diferencias obtenidas entre ambos grupos en términos de mortalidad.

Al igual que en la primera cohorte, se recogieron datos referentes a la situación funcional de los pacientes. El grado funcional según la escala de la NYHA (New York Heart Association) era un grado II para la mayoría de los pacientes (52,2%) de la segunda cohorte. Recordamos que, en el grupo de la primera cohorte, el grado funcional en la mayoría de los pacientes (35,7%) era el grado III. Al hacer el análisis estadístico estas diferencias eran estadísticamente significativas no siendo grupos equivalentes en cuanto al grado funcional de la NYHA.

Estas diferencias son muy importantes ya que un grado funcional avanzado está relacionado con peor pronóstico y aumento de la mortalidad en pacientes con IC, no solo en pacientes con fracción de eyección deprimida sino también con fracción de eyección

preservada. En un estudio realizado en 998 pacientes con fracción de eyección preservada se objetivaron mayores tasas de mortalidad y hospitalización para pacientes con NYHA II, III y IV respecto a pacientes con NYHA I (137). Por lo tanto, es posible que estas diferencias influyan en la mortalidad obtenida en ambas cohortes.



Otro de los datos recogidos para valorar el grado de discapacidad fue el índice de Barthel, siendo la media de 76,35 con un Barthel de 100 en 971 pacientes. En este sentido los grupos eran equivalentes. Llama la atención como, a pesar de la edad media de la población, se ha obtenido una media superior en cuanto al índice de Barthel con respecto a los estudios previos que sitúan esta media en 45 puntos para pacientes hospitalizados. Como ya se ha comentado, en esta segunda cohorte, se recogieron otros datos no recogidos en la cohorte de la fase I como la presencia de antecedentes personales de arteriopatía periférica, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o los niveles de troponina.

Por lo tanto, ya la vista de lo expuesto, podemos afirmar, que la muestra de pacientes de esta segunda cohorte (cohorte nacional) es, al igual que la primera, concordante con los estudios publicados hasta la fecha en cuanto a datos epidemiológicos. Sin embargo, existen diferencias importantes en variables pronósticas ampliamente conocidas y publicadas en estudios previos como edad y grado funcional de la NYHA, así como variables incluidas en nuestro modelo predictivo como el antecedente de HTA.

Hemos obtenido diferencias en cuanto a la mortalidad en el primer año, con una mortalidad en la cohorte nacional de 39,85% frente a un 25 % en el primer año para la cohorte local.

En conclusión, los datos obtenidos en la segunda cohorte son importantes teniendo en cuenta que otro de los objetivos del presente estudio era obtener una fórmula de aplicación universal. Estamos hablando de dos muestras (muestra de generación de modelo predictivo y muestra de validación) con diferencias importantes no solo en variables pronósticas claramente estudiadas hasta la fecha como la edad o el grado funcional de la NYHA sino también diferencias en cuanto a variables incluidas en nuestro modelo como la edad o el antecedente de HTA, o lo que es todavía más importantes, diferencias en cuanto a mortalidad en los dos grupos.

Por tanto, si obtenemos con dicho modelo resultados concordantes en cuanto a la capacidad predictiva a los obtenidos con nuestra cohorte, podríamos concluir que se trata de una fórmula de aplicación universal ya que la hemos validado en una cohorte con diferencias importantes con respecto a la cohorte de generación y sin tener en cuenta o restringir dicho modelo a subgrupos de pacientes en función del tipo de IC o mortalidad intra o extrahospitalaria.

6.1.6. Importancia de pro-BNP y niveles de troponina.

Existen variables importantes incluidas en la segunda cohorte y no en la primera cohorte o cohorte de generación de nuestro modelo predictivo. Estas variables son fundamentalmente los niveles de pro-BNP y niveles de troponina. Ambas variables son variables pronósticas independientes a corto y largo plazo en pacientes con IC. Tal es así, que cada vez existe más consenso en solicitar ambas determinaciones en todos los pacientes con IC que acuden a los servicios de urgencias debido a la importancia de su valor pronóstico.

En relación al pro-BNP, como ya se ha comentado en la introducción, en la mayoría de los estudios se han establecido los niveles de pro-BNP en pacientes con IC como factor de riesgo independiente a corto y largo plazo. Sin embargo esta relación entre los niveles de pro-BNP y el pronóstico parece ser mayor si se trata de elevados valores de pro-BNP previo al alta frente a cifras elevadas al ingreso, y esta relación es mayor con la mortalidad a largo plazo (112).

Por otro lado, el nivel de troponina, tanto troponina T como la troponina I, es un factor de mortalidad independiente en pacientes ingresados con IC aguda. Ya se ha comentado que los pacientes con troponina positiva presentan una mayor estancia hospitalaria y mayor gasto sanitario siendo también un factor de riesgo de mortalidad hospitalaria

independiente de otros factores de riesgo ya reconocidos. Del mismo modo, unos niveles de troponina dentro de la normalidad se asocian con una mortalidad hasta 2/3 menor que en pacientes con troponina positiva.

Debido a la importancia y el valor pronóstico, tanto de los niveles de troponina como del pro-BNP, sería interesante saber qué resultado obtendríamos en nuestra cohorte local si añadiésemos estos dos factores. Sin embargo, este no era el objetivo del presente estudio, ya que lo que se pretendía era obtener un modelo con variables de fácil acceso, y en función de los resultados establecer el manejo inicial de estos pacientes. Teniendo en cuenta que en algunos centros de atención primaria no disponen de estas variables, el hecho de incluir estas variables en nuestra fórmula, supondría incumplir la primera premisa, fácil acceso en servicios de urgencias y centros de atención primaria. Por otro lado, ya existen modelos predictivos que incluyen dichas variables y son variables pronósticas independientes, por lo que una vez derivados los pacientes al lugar correspondiente en función del riesgo, se podrían aplicar dichos modelos.

6.1.7. Generación de un modelo predictivo

Como ya se ha comentado en los resultados, una vez establecidas las variables pronósticas y su relación de dependencia con la variable mortalidad se obtuvo el siguiente modelo predictivo:

$$x = \text{edad} * 0,137 - 1,243 * \text{sexo} + \text{Cr} * 1,040 - 0,056 * \text{tad} - 1,493 * \text{hta} - 7,696$$

Pronosticándose la probabilidad del paciente de muerte durante el primer año con la siguiente ecuación:

$$p(\text{muerte primer año}) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$$

Es importante detenerse y analizar las variables incluidas en nuestro modelo predictivo.

-Edad: es la variable más importante e incluida en la mayoría de los modelos predictivos. Es factor de riesgo de padecer IC siendo una patología que aumenta con la edad, duplicándose por cada década de la vida, y al mismo tiempo es una variable independiente de mortalidad ampliamente conocida y establecida.

-Sexo: ya se ha comentado su influencia en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca. A pesar del aumento de la incidencia y prevalencia en mujeres, el porcentaje de pacientes

fallecidos durante el primer año es mayor en hombres que en mujeres. Por lo tanto, el ser hombre, supone un mayor riesgo de mortalidad precoz.

-Niveles de creatinina. la insuficiencia renal es otro factor de riesgo y factor pronóstico ampliamente estudiado y conocido, no solo por la insuficiencia renal, sino también porque está asociado a pacientes con un perfil de riesgo mayor (con comorbilidades como HTA o DM) (138). Todos los tipos de insuficiencia renal en relación al tiempo de evolución (aguda, subaguda y crónica), se han asociado al pronóstico en pacientes con IC. Por lo tanto, niveles mayores de Creatinina, expresada en mg/dL, implican un peor pronóstico en este tipo de pacientes.

-Tensión arterial diastólica (TAD): aunque inicialmente los resultados en cuanto a la influencia de la TAD en el pronóstico de la IC eran controvertidos, cada vez parece más evidente su implicación en el pronóstico en estos pacientes. Se ha objetivado un aumento de mortalidad en pacientes con menores niveles de TAD, siendo mayor en pacientes con cifras de TAD < 60 mmHg (139). Por lo tanto, cifras menores de TAD al ingreso están relacionadas con peor pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con IC.

-Antecedente de HTA: la HTA se ha relacionado con el riesgo de desarrollar IC. Como ya se ha comentado, su asociación parece ser menor que en el caso de la cardiopatía isquémica, pero en algunos estudios es el principal factor de riesgo seguido muy de cerca por la CI (26). En cuanto al valor pronóstico, parece que el antecedente de IC y su mal control está relacionado con el pronóstico de pacientes con IC debido al remodelado ventricular que esto conlleva. Sin embargo, cifras mayores de TA al ingreso en IC aguda, están relacionadas con mejor pronóstico en estos pacientes. Por lo tanto, parece que, aunque las cifras menores de TA al ingreso están relacionadas con un peor pronóstico, el antecedente de HTA podría estar relacionado con peor pronóstico a largo plazo en pacientes con IC crónica.

En conclusión, todas las variables incluidas en nuestro modelo, son variables pronosticas relacionadas con el riesgo y el pronóstico de pacientes con IC hasta el momento.

Otra condición, y uno de los objetivos de esta primera fase, era que las variables de la ecuación debían de ser accesibles fácilmente en la mayoría de los centros sanitarios. En nuestra ecuación todas las variables obtenidas son variables de fácil acceso como edad, sexo, TAD, antecedentes de HTA o niveles de creatinina. Esto es muy importante sobre todo teniendo en cuenta que los servicios de urgencias y centros de atención primaria son los principales lugares de asistencia inicial a este tipo de pacientes. De hecho, la mayoría de los pacientes con IC consultan por su cuenta en centros de atención primaria y servicios

de urgencias, sin ser derivados desde otros centros o especialistas. Por ello, el saber identificar este tipo de pacientes, la etiología y la gravedad de los mismos es crucial en el pronóstico. Sin embargo, las carencias en el manejo de pacientes con IC en centros de atención primaria han quedado de manifiesto en varios estudios, quedando en evidencia no sólo la necesidad de mejorar la identificación y el diagnóstico de pacientes con IC, sino que, una vez identificados, muchos de estos centros no disponen de ciertas pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico. Las principales barreras en el diagnóstico y manejo de estos pacientes en centros de atención primaria son la inespecificidad de los síntomas, sobre todo en fases iniciales, así como la dificultad para la realización de ciertas pruebas complementarias como un ecocardiograma para establecer el diagnóstico y la situación de gravedad de los pacientes (140). Tal es así, que de los pacientes con IC que requieren un ecocardiograma sólo se realiza en un 34% (141). Por todo ello, una de las prioridades es la identificación de pacientes de riesgo que deban de ser derivados a servicios de urgencias o centros especializados. De hecho, en un estudio realizado en el área metropolitana de Tokio se objetivó que existía una relación entre la mortalidad intrahospitalaria y el tiempo entre el inicio de los síntomas y su llegada a urgencias en pacientes con IC (142). Para aquellos pacientes con IC que habían tardado más de 45 minutos en llegar al hospital aumentaba la mortalidad con un odds ratio de 2.24 (95% intervalo de confianza, 1.17-4.31; $P = .015$). Por eso es primordial el uso de variables sencillas para identificar los pacientes con IC de mayor riesgo y optimizar su manejo inicial por las implicaciones pronósticas que esto conlleva.

En cuanto a la capacidad predictiva, se trata de un modelo con una buena predicción pronóstica en términos de supervivencia, con un alto VPN (0,9) y una especificidad del 83%. En este sentido, llama la atención que, como ya se ha comentado en los resultados, al obtener una segunda ecuación en la cohorte nacional con variables completamente diferentes a las de la primera ecuación, se objetivó también la buena predicción pronóstica en términos de supervivencia y no de mortalidad.

De confirmarse estos resultados en la fase de validación, tendríamos un modelo que nos permitiría identificar aquellos pacientes con IC y bajo riesgo con la importancia en las decisiones iniciales y su implicación pronóstica en el modelo integral propuesto más adelante.

En resumen, los datos obtenidos en nuestra primera cohorte muestran que:

1. Tenemos una muestra representativa en términos epidemiológicos, comorbilidades, presentación clínica, pruebas complementarias y desencadenante del episodio de IC con respecto a lo publicado en estudios previos.
2. Hemos obtenido una ecuación pronóstica, con variables fácilmente aplicables en la mayoría de los centros de asistencia sanitaria
3. Dicha ecuación es un modelo pronóstico con una buena predicción pronóstica en términos de supervivencia.

6.1.8. Validación de modelo predictivo en la segunda cohorte.

Una vez obtenido dicho modelo predictivo en una muestra representativa, era necesario validar dicha modelo en otra cohorte (validación externa). Hasta ahora la gran mayoría de los modelos predictivos contaban con varios problemas, alguno de ellos ya descritos previamente, como el uso de variables de difícil acceso en centros de atención primaria o algunos servicios de urgencias. Sin embargo, otras limitaciones importantes eran las dificultades para aplicar dichos modelos de forma universal (ya que muchos estaban diseñados sobre poblaciones específicas como pacientes ambulatorios, pacientes con DSVI, pacientes con enfermedad avanzada o diseñados para predecir sólo mortalidad intrahospitalaria). Existen varios ejemplos al respecto ya mencionados como The Seattle Heart Failure Model desarrollado en pacientes ambulatorios con IC sistólica, el registro OPTIMIZE-HF que sólo evalúa la mortalidad hospitalaria, el estudio HF-ACTION cuyo principal indicador de riesgo era la resistencia al ejercicio cardiovascular y se realizó en pacientes con FEVI < 35% o el ADH/NT-proBNP risk score realizado en pacientes con IC avanzada y que requería mediciones como el pro-BNP de difícil acceso en algunos centros (25,117,119).

Por tanto, en esta segunda fase, el objetivo era evaluar las diferencias entre las dos cohortes de estudio y aplicar dicho modelo en esta segunda cohorte para valorar su aplicabilidad universal, evitando factores previamente limitantes en otras cohortes como variables epidemiológicas, el tipo o grado de IC o si se trata de pacientes ambulatorios o pacientes hospitalizados.

Partimos de dos cohortes cuyos datos epidemiológicos concuerdan con los publicados hasta ahora, pero con diferencias importantes en variables pronósticas. Esto es importante ya que no existen muchos estudios que hayan realizado la validación de un modelo

predictivo en una cohorte de diferentes características a la cohorte en la que se ha generado dicha ecuación. Uno de los pocos estudios en los que se ha realizado validación externa en 5 cohortes diferentes fue la escala de Seattle o The Seattle Heart Failure Model, validada posteriormente en 5 cohortes (ELITE2, Val-HeFT, UW, RENAISSANCE, IN-CHF) con un total de 9942 pacientes y un seguimiento de 17.307 personas-año (114). El problema es que el modelo requería un alto número de variables para el cálculo predictivo. Recientemente se ha publicado un estudio realizado por Álvarez-García et al en el que se generó un modelo predictivo de hospitalización en pacientes ambulatorios validado en una cohorte externa (143). Pero en general son pocos los estudios de modelos predictivos basados en variables sencillas y validados en cohortes externas.

Recordemos que la fórmula que relacionaba probabilidad de muerte y las variables estadísticamente significativas [edad del paciente, sexo (1=mujer, 0=hombre), nivel de creatinina (Cr), tensión arterial diastólica (tad) y antecedentes de HTA (1= sí y 0 = no)] era:

$$x = -\text{edad} * 0,137 + 1,243 * \text{sexo} - \text{Cr} * 1,040 + 0,056 * \text{tad} + 1,493 * \text{hta} + 7,696$$

$$p(\text{supervivencia}) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$$

Aplicamos este modelo en 3297 pacientes de la segunda cohorte ya que era aquellos de los que disponíamos de todas las variables.

Si realizamos una tabla de contingencias para los resultados obtenidos:

	FALLECIDOS	SUPERVIVENCIA	TOTAL
TEST + (fallece)	435	287	722
TEST – (sobrevive)	862	1713	2575
TOTAL	1297	2000	

Por lo tanto, de acuerdo con los resultados obtenidos hasta ahora, al validar nuestro modelo en la cohorte nacional, se vio que era mejor predictor de supervivencia que de mortalidad, fallando en 1 de cada 6 pacientes que sobrevivían frente a 2 de cada 3 pacientes que fallecían durante el primer año, siendo el porcentaje de diagnósticos correctos del 85,6% para los pacientes que sobrevivían frente a 33,5% de los que fallecían. En resumen, hemos obtenido un modelo con una buena capacidad pronóstica para supervivencia validada en una cohorte externa. Esto es importante ya que en caso de

obtener al aplicar dicha fórmula un resultado $<0,5$ estaríamos ante pacientes de bajo riesgo con las implicaciones pronósticas y en el manejo que esto conlleva.

6.1.9. ¿Es viable un modelo predictivo?

La pregunta que debemos hacernos es si ¿es posible un modelo predictivo que reúna todas las características requeridas?

En cuanto al uso de variables pronósticas sencillas, se han descrito variables clínicas, como la edad, como factores de riesgo independientes en este tipo de pacientes. El problema es que existen variables pronósticas continuas, como TAD o niveles de creatinina, en las cuales resulta difícil establecer un punto de corte de mal pronóstico. Por otro lado, existe la dificultad de integrar estas variables con variables binarias dentro de un modelo predictivo. Del mismo modo, es difícil pensar en un modelo predictivo de aplicación universal teniendo en cuenta la complejidad de dicha patología y la diversidad de la población afecta. En cuanto a la complejidad de la población hay que recordar los diferentes tipos de insuficiencia cardíaca (aguda vs crónica, sistólica vs diastólica) y la implicación pronóstica que esto conlleva. Por otro lado, las comorbilidades de la población de estudio modifican el pronóstico entre unos pacientes y otros siendo una población muy heterogénea. Es probable, que uno de los principales problemas hasta el momento haya sido orientar los esfuerzos en establecer escalas con múltiples variables y una alta capacidad predictiva, y no orientar dichos esfuerzos a establecer modelos de cribaje en servicios de urgencias y centros de atención primaria.

6.1.10. Utilidad de nuestro modelo predictivo: identificación de pacientes de bajo riesgo subsidiarios de manejo ambulatorio.

La insuficiencia cardíaca sigue siendo un reto para la mayoría de los facultativos, en la cual, a pesar del aumento de la prevalencia y los esfuerzos constantes por mejorar su pronóstico no hemos conseguido reducir la mortalidad. Por tanto, ha quedado en evidencia la complejidad de conseguir dicho modelo predictivo ya que se trata de una patología muy compleja y que afecta a una población heterogénea. Lo que se pretende es dotar de una herramienta que ayude a la toma de decisiones en los servicios que se encargan de la valoración inicial en este tipo de pacientes dentro de un modelo integral.

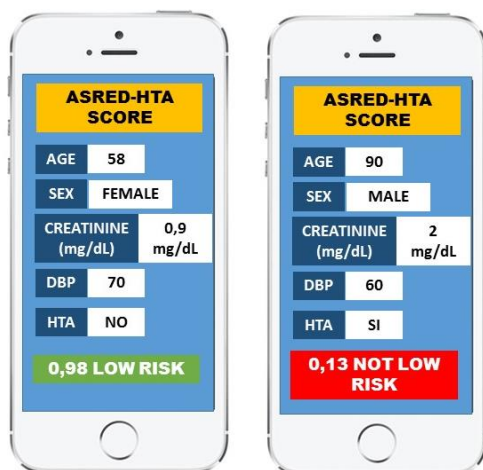
Los principales servicios implicados en el manejo inicial de este tipo de pacientes son los servicios de urgencias y los centros de atención primaria. Las decisiones que se toman en dichos servicios marcarán el posterior manejo y el pronóstico de estos pacientes. Ya se ha mencionado la importancia del manejo inicial de los pacientes con IC y la repercusión en el retraso del diagnóstico, existiendo incluso una correlación entre la mortalidad intrahospitalaria y el tiempo entre el inicio de los síntomas y su llegada a urgencias en pacientes con IC (142). Por otro lado, estos servicios son los encargados de decidir que pacientes han de ingresar y cuáles no. Esto es importante teniendo en cuenta los costes económicos que conlleva esta patología. De hecho los costes más importantes están en relación con la hospitalización con un coste estimado en EEUU de 39,2 billones de dólares y un número de ingresos anuales por descompensación en España en torno a 80.000 (120)(124).

Sin embargo, estos centros cuentan con importantes limitaciones en muchas ocasiones para el manejo inicial de este tipo de pacientes, en gran parte por la falta de medios disponibles. Por eso, es necesario establecer modelos pronósticos fácilmente aplicables y útiles en estos servicios. Muchos han sido los intentos por establecer dichos modelos predictivos, pero no tantos pensados en su aplicación en centros de atención primaria y servicios de urgencias y su implicación en el manejo inicial de los pacientes.

Ya hemos comentado que dicho modelo predictivo debe reunir 2 características fundamentales:

- Fácil aplicación según las variables disponibles. En muchos de los modelos predictivos se requieren variables como FEVI, niveles de troponina o pro-BNP, variables difíciles de obtener en muchos casos en centros de atención primaria y algunos servicios de urgencias.
- Aplicación universal. Otro de los problemas es que gran parte de los modelos generados hasta ahora tienen limitaciones en función del tipo de paciente o el subtipo de IC. Algunos de ellos están creados solo para pacientes con IC con depresión de FEVI, mientras que otros, sólo predicen mortalidad intrahospitalaria sin incluir pacientes ambulatorios.

El presente modelo es un modelo con variables de fácil acceso, aplicación universal y con un alto valor predictivo negativo. Por lo tanto, los pacientes con un resultado de “bajo riesgo” según nuestro modelo, podrían ser manejados de forma ambulatoria, sin necesidad de ingreso, siempre y cuando se lleve a cabo un seguimiento estricto de este tipo de pacientes. Algo tan sencillo, y teniendo en cuenta el uso de las nuevas tecnologías en estos momentos, como una simple calculadora disponible en los dispositivos portátiles,



nos permitiría saber el riesgo introduciendo tan sólo cinco variables, y en función de esto, ayudarnos a decidir el manejo de estos pacientes. Hablando en términos de supervivencia, obtendríamos un valor de 0 a 1, siendo uno la probabilidad máxima de supervivencia al año. Por tanto, todos los pacientes con dicha ecuación con valores mayores de 0,5 serían pacientes de bajo riesgo.

Todo esto permitiría, siempre realizando una valoración individualizada, detectar los pacientes y clasificarlos en función del riesgo y llevar a cabo la toma de decisiones en consecuencia y el destino de dichos pacientes.

Sin embargo, es necesario seguir trabajando en buscar herramientas que ayuden en la toma de decisiones en este tipo de pacientes orientadas a los servicios de urgencias y centros de atención primaria. Es imprescindible la colaboración y manejo interdisciplinar entre servicios de urgencias, centros de atención primaria y especialistas en cardiología o medicina interna, con el fin de optimizar dicho manejo y mejorar así las cifras existentes hasta el momento en cuanto a la mortalidad de esta patología.

7. LIMITACIONES

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran el número limitado de pacientes con el que trabajamos en la primera cohorte. Para la generación de nuestro modelo predictivo trabajamos con una muestra de 144 pacientes de los cuales, sólo se pudo aplicar dicho modelo en 116 de los 144 pacientes ya que en 28 de ellos no disponíamos de todas las variables. De hecho, la gran mayoría de los modelos predictivos realizados hasta ahora se obtuvieron en series de más de 1000 pacientes. Sin embargo, y a pesar de las limitaciones en este sentido a la hora de generar dicho modelo, nuestro modelo ha sido validado en una cohorte de 3404 pacientes.

Por otro lado, en esta primera fase realizamos un estudio retrospectivo, con las limitaciones que ello conlleva a la hora de recopilar los datos de los pacientes y las diferentes variables.

En cuanto a las variables recogidas, existen variables relacionadas con la mortalidad en la segunda cohorte como la presencia de arteriopatía, no recogidas en la primera cohorte de pacientes. Hubiese sido interesante analizar dicha variable en la primera cohorte y valorar su relación de dependencia con la variable mortalidad y la posible inclusión en dicho modelo predictivo. Otras variables clínicas de fácil aplicación y que mostraron relación de dependencia con la mortalidad tanto en la segunda cohorte de nuestro estudio como en estudios previos fueron el grado funcional de la NYHA y el índice de Barthel. Sin embargo, estas variables, al hacer el análisis, no presentaban relación de dependencia con la variable mortalidad en la primera cohorte.

En cuanto a la mortalidad existen varias limitaciones en nuestro estudio. Por un lado, en la cohorte nacional, se ha realizado un seguimiento al año mientras que en la primera cohorte el seguimiento ha sido a los 5 años. Sería interesante prolongar el seguimiento a los 5 años en la cohorte nacional para ver si los grupos son equivalentes o no en cuanto a la mortalidad a los 5 años y si los resultados en cuanto a la predicción pronóstica de

nuestro modelo se mantiene más allá del año. Este es uno de los objetivos de nuestro grupo de estudio, mantener el seguimiento durante 5 años y reevaluar a los pacientes según nuestro modelo predictivo.

Por otro lado, a pesar de los buenos resultados obtenidos con nuestro modelo como predictor de supervivencia, no hemos obtenido buenos resultados como predictor de mortalidad. De esta forma, en caso de obtener un resultado compatible con alto riesgo ($<0,5$) no podemos extraer conclusiones en cuanto al pronóstico de estos pacientes. Por lo tanto, dicho modelo sólo es positivo si obtenemos un resultado compatible con supervivencia al año.

Todos los autores declaran que no existe conflicto de intereses ni financiación alguna en el presente estudio.

8.CONCUSIONES

1. La mortalidad de los pacientes con IC sigue siendo muy elevada, con cifras en torno al 50% a los 5 años, en gran medida debido al cambio poblacional experimentado en los últimos años, ya descrito en la literatura y confirmado en el presente estudio.
2. Debemos establecer un cambio en el manejo de los pacientes con IC dentro de un modelo integral y multidisciplinar que incluya la utilización de escalas pronósticas.
3. La decisión inicial en cuanto al tratamiento definitivo y destino de los pacientes con IC influye en el pronóstico según la evidencia disponible hasta el momento, por lo que son necesarias herramientas que ayuden a la toma de decisiones en Servicios de Urgencias y Centros de Atención Primaria.
4. Debido a que no es posible aplicar en Servicios de Urgencias y Centros de Atención Primaria los modelos predictivos existentes, ya que requieren datos y tecnologías no disponibles habitualmente, se ha generado un modelo predictivo de supervivencia al año, con variables sencillas y de fácil acceso, en una muestra representativa de la población y validado en una cohorte externa con diferencias epidemiológicas importantes.
5. Proponemos la utilización de dicho modelo predictivo como herramienta de ayuda para identificar, de forma rápida y sencilla, pacientes de bajo riesgo susceptibles de un manejo ambulatorio controlado.

9.ANEXOS

ANEXO 1

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE O SUS FAMILIARES

CONSENTIMIENTO INFORMADO (TELEFÓNICO)

El Servicio de Urgencias del Hospital está realizando un estudio para evaluar las características de los pacientes que acudieron con Insuficiencia Cardíaca entre los años 2002 y 2003, al cual le invita a participar. La intención de este estudio es describir las características clínicas de estos pacientes y su pronóstico a lo largo de estos últimos 7 años. Esta información será muy útil con el fin de identificar las características de aquellos pacientes que presentaron peor evolución, para en el futuro identificarlos antes y mejorar su calidad de vida con una intervención más específica.

Participar en el estudio únicamente comporta autorizarnos a registrar los datos clínicos del paciente que se encontraron en aquel momento exclusivamente de manera que podamos analizarlos en conjunto junto con el resto de pacientes que acudieron a este Hospital por los mismos motivos, y así evaluar el modo de actuación de entonces y poder plantear puntos de mejora. Simplemente su médico recogerá los datos clínicos de su historial, de los análisis de laboratorio, electrocardiogramas y radiografías en caso de que se hubieran hecho y consultará su estado actual.

No participar no le supondrá ningún perjuicio. Además, si decide participar puede retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que dar ninguna explicación.

La información sobre el nombre del paciente y datos particulares será utilizada sólo para codificación e identificación en este estudio. Su identidad no será revelada a ninguna tercera parte. Si al final del estudio se decidiera publicar los resultados, se darían datos agregados, por lo que el nombre del paciente no sería identificado.

Su participación es voluntaria y en ningún caso supondrá perjuicio alguno en la atención médica que reciba.

ANEXO 2

a. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

Hoja de recogida de datos, estudio EAHFE-3				Registro: <input type="text"/>			
BLOQUE 1: Datos de filiación.				Hospital: <input type="text"/>	Historia: <input type="text"/>	Iniciales: <input type="text"/>	
Fecha de nacimiento: <input type="text"/>				Fecha de inclusión: <input type="text"/>	Sexo: <input type="text"/>	<input type="text"/>	
BLOQUE 2: Triage.				MTS SET: <input type="text"/>	Peso: <input type="text"/>	Talla: <input type="text"/>	PAS/PAD: <input type="text"/>
F.Card: <input type="text"/>				F.Resp: <input type="text"/>	Sat O2: <input type="text"/>	Temperatura: <input type="text"/>	Traslado al SUH: <input type="text"/>
						Med	No Med
						O2	diu
						NTG	VMNI
BLOQUE 3: Antecedentes personales.				- NYHA BASAL:			
- HTA <input type="text"/>				I (No síntomas)			
- ACV <input type="text"/>				II (Síntomas con actividad ordinaria)			
- DM <input type="text"/>				III (Síntomas con actividad menor a la ordinaria)			
- FA <input type="text"/>				IV (Síntomas en reposo)			
- DL <input type="text"/>							
- CI <input type="text"/>							
- IRC <input type="text"/>							
- EPOC <input type="text"/>							
- Demencia <input type="text"/>							
- Neoplasia <input type="text"/>							
- Cirrosis <input type="text"/>							
- Tabaco <input type="text"/>							
- ICC previa <input type="text"/>							
- Fecha ultimo ingreso por ICA: <input type="text"/>				- Barthel BASAL: <input type="text"/>			
- Ecocardio previa: <input type="text"/>				- Tipo disfunción: <input type="text"/>			
Déficit visual y/o auditivo: <input type="text"/>				- FEVI: <input type="text"/>			
Vive con/en: <input type="text"/>				Incontinencia: <input type="text"/>			
Solo				Con cuidador			
Resid.				Caidas previas: <input type="text"/>			
BLOQUE 4: Datos del episodio agudo.				SINTOMAS DE HIPOPERFUSIÓN:			
T • EAP Hipertensivo (PAS > 160 mmHg) <input type="text"/>				• Extremidades frías			
i • ICA no Hipotensiva (PAS 100-160 mmHg) <input type="text"/>				• Palidez			
p • ICA Hipotensiva (PAS < 100 mmHg) sin shock <input type="text"/>				• Retraso del relleno capilar			
o • ICA Hipotensiva con shock <input type="text"/>				• Livedo reticularis			
e • ICA derecha aislada <input type="text"/>				• Depresión del sensorio/inquietud			
l • ICA asociada a SCA <input type="text"/>				- Barthel del episodio: <input type="text"/>			
				SINTOMAS CONGESTIVOS:			
				• Disnea			
				• Ortopnea			
				• DPN			
				• PVY aumentada			
				• Hepatomegalia			
				• Edemas periféricos			
				• Taquicardia en reposo			
				• Tercer ruido			
				• Crepitantes			
				• Cardiomegalia			
				• Derrame pleural			
NYHA del episodio: <input type="text"/>							
Factor precipitante: <input type="text"/>							
Infección				FA rápida			
Anemia				Crisis HTA			
Incumplimiento tto				Otros			
Desconocido							
ÍNDICE DE BARTHEL:							
Comer (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="text"/>				Desplazarse (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="text"/>			
Trasladarse de silla a cama (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="text"/>				Aseo personal (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="text"/>			
Desplazarse (0-Incapaz, 5-Independiente en silla de ruedas, 10-Necesita ayuda de una persona, 15-Independiente excepto andador) <input type="text"/>				Bañarse/Ducharse (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="text"/>			
				Uso del retrete (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="text"/>			
				Vestirse/Desvestirse (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="text"/>			
				Control de heces (0-Incapaz, 5-Acidente ocasional, 10-Continente) <input type="text"/>			
				Control de orina (0-Incapaz, 5-Acidente ocasional, 10-Continente) <input type="text"/>			

BLOQUE 5: Tratamiento crónico del paciente.

- Diuréticos de asa
- Diuréticos tiazídicos
- Antagonistas de la aldosterona
- IECAs
- ARA II
- Calcioantagonistas
- Alfabloqueantes
- Betabloqueantes
- Digoxina
- Amiodarona
- Nitratos
- Antiagregantes
- Anticoagulantes orales
- Estatinas
- B2 agonistas
- Bromuro de ipratropio o tiotropio
- Antibióticos la semana previa
- AINEs la semana previa
- Corticoides orales
- Marcapasos
- DAI

Tipo:
Dosis:

Tratamiento urgente del paciente.

- Oxigenoterapia convencional
- CPAP Bousignac
- BIPAP
- IOT y Ventilación mecánica
- Furosemida en BOLO
- Furosemida en PERFUSIÓN
- Furosemida en BOLO+PERFUSIÓN
- Nitratos endovenosos
- Morfina
- Dobutamina
- Dopamina
- Noradrenalina
- Levosimendan
- Digoxina
- Amiodarona
- Broncodilatadores B2 agonistas
- Antibióticos
- Bromuro de ipratropio o tiotropio
- Corticoides endovenosos
- Betabloqueantes
- IECAs/ARA II
- Estatinas
- Trasfusión de sangre
- Antiagregantes
- Anticoagulantes

BLOQUE 6: Pruebas complementarias.

- Hemoglobina
- Hematocrito
- RDW
- Leucocitos
- Plaquetas
- Volumen plaquetar

- Glucosa
- Urea
- Creatinina
- Sodio
- Potasio

- TnI
- TnT
- hsTnT
- BNP
- NTproBNP
- PCR
- PCT
- paCO2
- pH
- Lactato

- COPEPTINA - MRproADM ECG: Sin. FA HVI BRI MCP

BLOQUE 7: Fin del episodio.

ALTA: INGRESO: Paso por Unidad de Observación (el paso por la UO no supone un ingreso):

Lugar de ingreso: Cardiología MI Geriatría UVI/Coronarias UCEU Otro

Tipo de alta: Domicilio Residencia Con cuidador Sin cuidador

BLOQUE 8: Seguimiento.

Fecha del alta: Fecha del contacto (entre los 30 y los 60 días tras la asistencia):

Mortalidad: Si No Fecha de la muerte: ¿Es intrahospitalaria? Si No

Reingreso o consulta: Si No Fecha:

Fecha del segundo contacto (a partir del año de la inclusión del paciente): Mortalidad: Si No Fecha:

b. HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Título: **EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA EN SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS. Estudio EAHFE-3**

Código Protocolo: **EAHFE-3**

El estudio en el que usted va a participar es un estudio observacional y de seguimiento para conocer los factores clínicos y analíticos con la mortalidad precoz y anual en pacientes que acuden al servicio de urgencias por un episodio de insuficiencia cardíaca aguda. Son pacientes subsidiarios de participar en él todos los que ingresen por un episodio de insuficiencia cardíaca aguda.

Diseño del estudio:

Participar en el estudio únicamente comporta darnos permiso para registrar sus datos clínicos exclusivamente de manera que podamos analizarlos en conjunto junto con el resto de pacientes que acuden a este y otros centros hospitalarios por los mismos motivos, y así evaluar el modo de actuación actual y poder plantear puntos de mejora. En este estudio no se le realizarán cambios en el tratamiento ni en las pruebas que habitualmente realizamos a los pacientes que presentan una insuficiencia cardíaca, ni se le realizará ningún procedimiento extraordinario sobre lo que estaba previsto para el seguimiento de su insuficiencia cardíaca. Simplemente su médico recogerá sus datos clínicos, del análisis de laboratorio y de otras pruebas (radiografía, electrocardiograma) en caso de que se hiciera.

Procedimientos durante el estudio:

Si usted decide participar en el estudio, se le realizará una visita inicial en la que se incluirá una historia médica completa con exploración física, signos vitales (tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca), un análisis de sangre y un electrocardiograma. Todas estas pruebas son habituales y rutinarias en los pacientes con insuficiencia cardíaca; y ninguna de ellas se le aplica por el hecho de participar en el estudio.

Posteriormente se le realizará una llamada telefónica al mes y al año de la visita inicial en la que se le preguntará por su estado de salud.

Riesgos potenciales:

No se realiza ninguna prueba experimental ni especial en este estudio, todas son las habituales y por ello no conllevan ningún riesgo añadido al natural del cuidado de los pacientes con insuficiencia cardíaca en Urgencias.

Notificación de síntomas, molestias y/o efectos adversos

En este estudio NO se aplica ningún tratamiento experimental, sino los habituales en el cuidado de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Si notara durante el estudio algún síntoma o molestia comuníquese a su médico como haría normalmente.

Participación:

Su participación en este estudio es voluntaria. Si decide tomar parte en él pero cambia más tarde de opinión, es libre de hacerlo sin tener que dar ninguna explicación. El nivel de los cuidados que usted reciba de su médico no se verá afectado.

Si usted no desea participar en este estudio se le tratará su insuficiencia cardíaca exactamente igual que si decide participar en el estudio.

Posibles beneficios:

La participación en este estudio no le va a ofrecer a usted un beneficio inmediato en el tratamiento de su insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en función de los resultados del mismo, se espera que a largo plazo se mejore el cuidado de otros pacientes que padezcan una enfermedad similar a la suya.

Confidencialidad

De acuerdo con la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (p.ej., edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna, salvo para cubrir los objetivos del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad por el promotor (Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Severo Ochoa), o por una institución designada por él, con el propósito de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del promotor designado al efecto, o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los

resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias, y eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Los resultados de este estudio podrían ser usados para futura investigación médica. Además es posible que en el futuro el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Severo Ochoa necesite obtener datos adicionales de su historia clínica con el fin de integrar los datos ya recogidos en un contexto médico apropiado. Se solicitará previamente a la recogida de esta información adicional la autorización del Comité Ético correspondiente.

En el caso de que usted decida abandonar el estudio en cualquier momento, la información recogida sobre usted hasta ese punto será recogida por el equipo investigador del estudio, pero siempre se mantendrá la confidencialidad.

Si desea más información sobre los tipos de pruebas a que serán sometidos sus resultados, pregunte a su médico.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Chen JY, Kang N, Juarez DT, Yermilov I, Braithwaite RS, Hodges KA, et al. Heart Failure Patients Receiving ACEIs/ARBs were Less Likely to be Hospitalized or to Use Emergency Care in the Following Year: J Healthc Qual. 2011 Jul;33(4):29–36.
2. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2012 May 19;33(14):1787–847.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2008 Oct;10(10):933–89.
5. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. Rev Esp Cardiol. 2013 Aug;66(8):649–56.
6. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. Eur Heart J. 1998 Dec;19 Suppl P:P9–16.
7. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011 Jan;8(1):30–41.

8. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):e46–215.
9. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999 Mar;20(6):421–8.
10. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J, et al. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Oct;61(10):1041–9.
11. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA J Am Med Assoc*. 2003 Jan 8;289(2):194–202.
12. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999 Mar;20(6):447–55.
13. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014 Dec;11(4):404–15.
14. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Kritchevsky SB, Psaty BM, Smith NL, Newman AB, et al. Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med*. 2009 Apr 13;169(7):708–15.

15. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med*. 2009 Mar 19;360(12):1179–90.
16. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A – 13A.
17. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1628–37.
18. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol*. 2011 Aug 18;151(1):40–5.
19. Yeung DF, Boom NK, Guo H, Lee DS, Schultz SE, Tu JV. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007. *Can Med Assoc J*. 2012 Aug 20;184(14):E765–73.
20. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):515–23.
21. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):933–44.
22. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jan;8(1):30–41.

23. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):412–7.
24. Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, Weston SA, Reeder GS, Gersh BJ, et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 15;157(12):1101–7.
25. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 28;168(8):847–54.
26. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):143–52.
27. Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA J Am Med Assoc*. 2009 Jul 22;302(4):394–400.
28. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation*. 2004 Sep 14;110(11):1424–30.
29. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1628–37.
30. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med*. 1993 May 10;153(9):1065–73.

31. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*. 1997 Dec;3(4):249–54.
32. Djoussé L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS). *Am Heart J*. 2008 Jan;155(1):82–6.
33. Hoffman RM, Psaty BM, Kronmal RA. Modifiable risk factors for incident heart failure in the coronary artery surgery study. *Arch Intern Med*. 1994 Feb 28;154(4):417–23.
34. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 May;37(6):1677–82.
35. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305–13.
36. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):55–61.
37. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1439–44.
38. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Kritchevsky SB, Psaty BM, Smith NL, Newman AB, et al. Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med*. 2009 Apr 13;169(7):708–15.
39. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart

Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2544–65.

40. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA J Am Med Assoc*. 2010 Dec 8;304(22):2494–502.

41. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Spiegelman D, Sacks FM, et al. Circulating long-chain ω -3 fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults: the cardiovascular health study: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2;155(3):160–70.

42. Anthony S. Fauci ... [et al.]. *Harrison's principles of internal medicine* 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. 1 p.

43. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med*. 1997 May;241(5):387–94.

44. Diaz A, Ciocchini C, Esperatti M, Becerra A, Mainardi S, Farah A. Precipitating factors leading to decompensation of chronic heart failure in the elderly patient in South-American community hospital. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2011 Mar;8(1):12–4.

45. McMurray JJV. Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21;362(3):228–38.

46. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in

the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):2101–13.

47. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 1998 Jul;19(7):990–1003.

48. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004 Sep 9;351(11):1097–105.

49. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure — Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1953–9.

50. Aurigemma GP, Gaasch WH, McLaughlin M, McGinn R, Sweeney A, Meyer TE. Reduced left ventricular systolic pump performance and depressed myocardial contractile function in patients > 65 years of age with normal ejection fraction and a high relative wall thickness. *Am J Cardiol*. 1995 Oct 1;76(10):702–5.

51. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Apr;17(5):1065–72.

52. Devroey D, Van Casteren V. Signs for early diagnosis of heart failure in primary health care. *Vasc Health Risk Manag*. 2011 Sep;591.

53. Ekundayo OJ, Howard VJ, Safford MM, McClure LA, Arnett D, Allman RM, et al. Value of orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, and medications in prospective population studies of incident heart failure. *Am J Cardiol*. 2009 Jul 15;104(2):259–64.

54. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in

Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation*. 2011 Nov 21;124(25):2865–73.

55. Lim TK, Collinson PO, Celik E, Gaze D, Senior R. Value of primary care electrocardiography for the prediction of left ventricular systolic dysfunction in patients with suspected heart failure. *Int J Cardiol*. 2007 Jan;115(1):73–4.

56. Zareba KM, Shenkman HJ, Bisognano JD. Predictive value of admission electrocardiography in patients with heart failure. *Congest Heart Fail Greenwich Conn*. 2008 Aug;14(4):173–9.

57. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT. Prevalence of Negative Chest Radiography Results in the Emergency Department Patient With Decompensated Heart Failure. *Ann Emerg Med*. 2006 Jan;47(1):13–8.

58. Mahdyoon H, Klein R, Eyler W, Lakier JB, Chakko SC, Gheorghiade M. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989 Mar 1;63(9):625–7.

59. Mueller-Lenke N. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. *Heart*. 2006 May 1;92(5):695–6.

60. Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL, et al. Comparison of Risk Prediction With the CKD-EPI and MDRD Equations in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2013 Aug;19(8):583–91.

61. Gotsman I, Zwas D, Planer D, Admon D, Lotan C, Keren A. The significance of serum urea and renal function in patients with heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jul;89(4):197–203.

62. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct;54(15):1407–24.
63. Kono T, Suwa M, Hanada H, Hirota Y, Kawamura K. Clinical significance of normal cardiac silhouette in dilated cardiomyopathy--evaluation based upon echocardiography and magnetic resonance imaging. *Jpn Circ J*. 1992 Apr;56(4):359–65.
64. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Margonato A. Stress echocardiography in heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2004;2:11.
65. Shellock FG, Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. *Radiology*. 2004 Sep;232(3):635–52.
66. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation*. 2009 Jan 27;119(3):468–78.
67. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005 Aug;26(15):1461–74.
68. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19):1992–2002.
69. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1445–53.
70. Kim RJ, Manning WJ. Viability assessment by delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance: will low-dose dobutamine dull the shine? *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21):2476–9.

71. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):54–9.
72. Soriano CJ, Ridocci F, Estornell J, Jimenez J, Martinez V, De Velasco JA. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Mar 1;45(5):743–8.
73. Casolo G, Minneci S, Manta R, Sulla A, Del Meglio J, Rega L, et al. Identification of the ischemic etiology of heart failure by cardiovascular magnetic resonance imaging: diagnostic accuracy of late gadolinium enhancement. *Am Heart J*. 2006 Jan;151(1):101–8.
74. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1802–9.
75. Francone M, Dymarkowski S, Kalantzi M, Rademakers FE, Bogaert J. Assessment of ventricular coupling with real-time cine MRI and its value to differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Eur Radiol*. 2006 Apr;16(4):944–51.
76. Moon JCC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart Br Card Soc*. 2004 Jun;90(6):645–9.
77. Beeres SLMA, Bengel FM, Bartunek J, Atsma DE, Hill JM, Vanderheyden M, et al. Role of imaging in cardiac stem cell therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 20;49(11):1137–48.

78. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006 Apr;21(4):1104–8.
79. Grobner T, Prischl FC. Patient characteristics and risk factors for nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium exposure. *Semin Dial.* 2008 Apr;21(2):135–9.
80. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011 Aug;4(4):416–24.
81. Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL Jr. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem.* 2012 Jan;58(1):127–38.
82. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, Winaver J, Hoffman A. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther.* 2004 Jun;102(3):223–41.
83. Taub PR, Gabbai-Saldate P, Maisel A. Biomarkers of Heart Failure: biomarkers of heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010 Jul 23;16:S19–24.
84. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18;347(3):161–7.
85. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):647–54.
86. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To

Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 29;55(1):53–60.

87. Pfisterer M. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy_{title}The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial</sub>; *JAMA*. 2009 Jan 28;301(4):383.

88. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):635–41.

89. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006 May;151(5):999–1005.

90. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec;50(25):2357–68.

91. Yanavitski M, Givertz MM. Novel Biomarkers in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2011 Jun 17;8(3):206–11.

92. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2961–6.

93. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea:

results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):607–13.

94. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3121–8.

95. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 19;48(6):1217–24.

96. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 Aug;12(8):826–32.

97. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):173–9.

98. Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J*. 2009 May;30(10):1229–36.

99. Potocki M, Breidthardt T, Reichlin T, Morgenthaler NG, Bergmann A, Noveanu M, et al. Midregional pro-adrenomedullin in addition to b-type natriuretic peptides in the risk stratification of patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(4):R122.

100. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results

from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2062–76.

101. Mark Richards A. New Biomarkers in Heart Failure: Applications in Diagnosis, Prognosis, and Guidance of Therapy. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2010 Jan;63(6):635–9.

102. Dieplinger B, Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Langsteger W, Haltmayer M, et al. Chromogranin A and C-terminal endothelin-1 precursor fragment add independent prognostic information to amino-terminal proBNP in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2009 Feb;400(1-2):91–6.

103. Severo M, Gaio R, Lourenço P, Alvelos M, Bettencourt P, Azevedo A. Indirect calibration between clinical observers - application to the New York Heart Association functional classification system. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):276.

104. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981 Dec 1;64(6):1227–34.

105. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto A-M, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010 Mar;21(1):13–21.

106. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M, et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care*. 2011;15(6):R291.

107. Lassus JPE, Siirilä-Waris K, Nieminen MS, Tolonen J, Tarvasmäki T, Peuhkurinen K, et al. Long-term survival after hospitalization for acute heart failure--differences in prognosis of acutely decompensated chronic and new-onset acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):458–62.

108. Parenica J, Spinar J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M, et al. Long-term survival following acute heart failure: the Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main). *Eur J Intern Med.* 2013 Mar;24(2):151–60.
109. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):209–16.
110. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19;44(8):1593–600.
111. Wang X, Liu Y, Yuan Y, Feng L, Ning Y. Short-term prognostic factors in the patients after acute heart failure. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1515–20.
112. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola V-P, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J.* 2006 Apr 7;27(24):3011–7.
113. Pocock SJ. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005 Nov 16;27(1):65–75.
114. Levy WC. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):1424–33.
115. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008 May 15;358(20):2117–26.

116. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul;52(5):347–56.
117. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors Related to Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure With Systolic Dysfunction: The HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail*. 2012 Jan 1;5(1):63–71.
118. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Kober L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013 May 1;34(19):1404–13.
119. Scrutinio D, Ammirati E, Guida P, Passantino A, Raimondo R, Guida V, et al. The ADHF/NT-proBNP risk score to predict 1-year mortality in hospitalized patients with advanced decompensated heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Apr;33(4):404–11.
120. Jacob J, Miró ò., Herrero P, Martín-Sánchez FJ, Gil V, Tost J, et al. Predicción de la mortalidad a muy corto plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada: escala EAHFE-3D. *Med Intensiva*. 2016 Aug;40(6):348–55.
121. Lee WC, Chavez YE, Baker T, Luce BR. Economic burden of heart failure: a summary of recent literature. *Heart Lung J Crit Care*. 2004 Dec;33(6):362–71.
122. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 5;52(6):428–34.
123. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009 Jan 27;119(3):480–6.

124. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):e69–171.
125. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Feb;57(2):163–70.
126. Gheorghiade M, Pang PS. Acute Heart Failure Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb;53(7):557–73.
127. Dickstein K, Alain Cohen-Solal. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol*. 61(12):1329–70.
128. Ruiz-Romero V, Lorusso N, Expósito García S, Páez-Pinto JM, Palmero-Palmero C, Caballero-Delgado G, et al. [Avoidable Hospital Admissions for Heart Failure, Spain]. *Rev Esp Salud Pública*. 2016;90:E7.
129. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011 Sep 1;99(1):39–51.
130. Ni H, Nauman DJ, Hershberger RE. Managed care and outcomes of hospitalization among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1998 Jun 8;158(11):1231–6.
131. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006 Jan;16(1):63–70.

132. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
133. Lam CSP, Carson PE, Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Komajda M, et al. Sex Differences in Clinical Characteristics and Outcomes in Elderly Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. *Circ Heart Fail*. 2012 Sep 1;5(5):571–8.
134. Fiutowski M, Waszyrowski T, Krzemińska-Pakula M, Kasprzak JD. Pulmonary edema prognostic score predicts in-hospital mortality risk in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Heart Lung J Crit Care*. 2008 Feb;37(1):46–53.
135. Chatterjee K. Congestive heart failure: what should be the initial therapy and why? *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2002;2(1):1–6.
136. Setoguchi S, Levin R, Winkelmayer WC. Long-term trends of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin-receptor blocker use after heart failure hospitalization in community-dwelling seniors. *Int J Cardiol*. 2008 Apr 10;125(2):172–7.
137. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J*. 2006 Feb;151(2):444–50.
138. Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgós Lamela A, González-Juanatey JR. [Renal failure is an independent predictor of mortality in hospitalized heart failure patients and is associated with a worse cardiovascular risk profile]. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Feb;59(2):99–108.
139. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006 Jan;151(1):76–83.

140. Gnani S, Gray J, Khunti K, Majeed A. Managing heart failure in primary care: first steps in implementing the National Service Framework. *J Public Health*. 2004 Mar 1;26(1):42–7.
141. Hickling JA, Nazareth I, Rogers S. The barriers to effective management of heart failure in general practice. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2001 Aug;51(469):615–8.
142. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, Yoshikawa T, Takagi A, Harada K, et al. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail*. 2011 Sep;17(9):742–7.
143. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T, Vázquez R, Delgado J, Pascual-Figal D, et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE: Heart failure readmission score in outpatients. *Eur J Heart Fail*. 2015 Aug;17(8):818–27.

